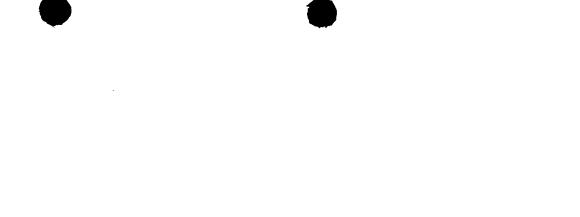
Translation



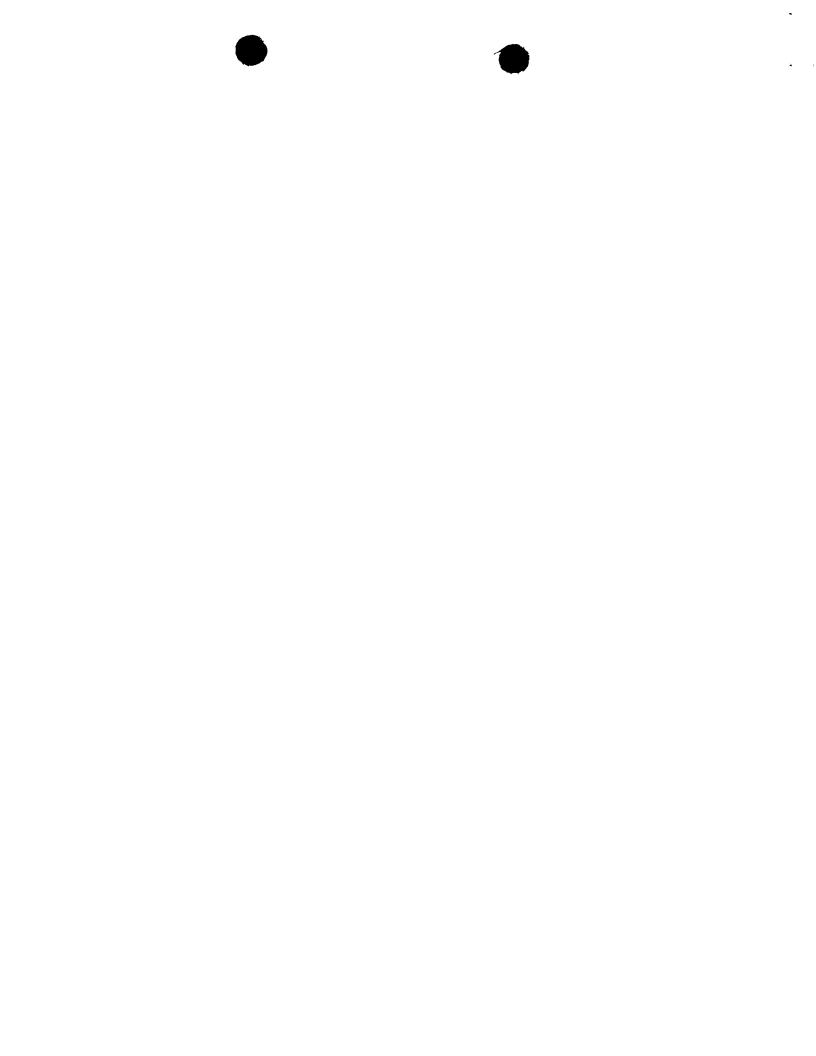
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

	(PCT Article 36 and Rule 70)	
Applicant's or agent's file reference Le A 33 878-WO W1	FOR FURTHER ACTION See Notifical Preliminary E	ation of Transmittal of Internations xamination Report (Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP00/08469	International filing date (day/month/year) 31 August 2000 (31.08.00)	Priority date (day/month/year) 13 September 1999 (13.09.99)
International Patent Classification (IPC) or C07C 229/00	national classification and IPC .	
Applicant	BAYER AKTIENGESELLSCHAFT	
This international preliminary exa Authority and is transmitted to the a	amination report has been prepared by this In applicant according to Article 36.	ternational Preliminary Examining
	6 sheets, including this cover sheet	
	nied by ANNEXES, i.e., sheets of the description assis for this report and/or sheets containing rection 607 of the Administrative Instructions under the	
These annexes consist of a t	otal of sheets.	
3. This report contains indications relat	ting to the following items:	
I Basis of the report		
II Priority		
III Non-establishment	of opinion with regard to novelty, inventive step	and industrial applicability
IV Lack of unity of inv	vention	
V Reasoned statement citations and explan	t under Article 35(2) with regard to novelty, invenations supporting such statement	ntive step or industrial applicability;
VI Certain documents	cited	
VII Certain defects in the		
VIII Certain observations	s on the international application	
Date of submission of the demand	Date of completion of this	s report
05 March 2001 (05.03.0		nber 2001 (21.11.2001)
lame and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer	
acsimile No.	Telephone No.	



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

I. Basis of the rep	port		
		n the basis of (Replacement sheets in this report as "originally filed"	s which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation and are not annexed to the report since they do not contain amendments.):
∑ the	e international a	application as originally filed.	
the	e description,	pages1-171	_, as originally filed,
		pages	_, filed with the demand,
		nages	, filed with the letter of
		pages	_, filed with the letter of
√ 21 41.	e claims,	Nos. 1-18	, as originally filed,
<u> </u>	e ciainis,		, as amended under Article 19,
		Nos	
		Nos.	, filed with the letter of
		Nos	, filed with the letter of
		sheets/fig	
th	ne drawings,	sheets/fig	
		sheets/fig	, filed with the letter of
		sheets/fig	, filed with the letter of
			_ ,
		ed in the cancellation of:	
1 =		pages	
	he claims,	Nos.	
t	he drawings,	sheets/fig	-
3. This re to go b	beyond the disc	losure as filed, as indicated in t	mendments had not been made, since they have been considered he Supplemental Box (Rule 70.2(c)).



Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III

- a. In the absence of an international search report for present Claims 1 and 2 (see ISA 210), no international preliminary examination has been performed for this subject matter of the application (PCT Rule 66.1(e)).
- b. For Claims 3-18 a "partial search report" was established (see ISA 210). The subject matter of these claims was searched using the compounds in the example and the compounds according to Claim 6, with the following restrictions:

Q = linear alkylene with up to 9 C atoms

 $R_3 = H$, Hal

 $W = -CH_2 - , -CH_2CH_2 - , -CH_2CH_2CH_2 -$

A = Ph, 2-pyr (substituted as in Claim 6)

 $R_2 = COOR_{24}$, always para-position.



V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1.	Statement			
	Novelty (N)	Claims	3-18	YES
		Claims		NO NO
	Inventive step (IS)	Claims		YES
		Claims	3-18	NO
	Industrial applicability (IA)	Claims	3-18	YES
		Claims		NO NO

2. Citations and explanations

The international preliminary examination for novelty, inventive step and industrial applicability is limited to the subject matter searched as set out in Box III.

The present application subject matter relates to aminoalkane dicarboxylic acid derivatives of general formula (I) as claimed in Claims 3 to 8, a method of manufacturing them by way of the intermediate products of general formulas (II), (IV) and (VI) as claimed in Claims 9 to 12, medicaments containing (I) as claimed in Claim 13, and the use of (I) to manufacture a medicament for treating cardiovascular diseases and others as claimed in Claims 14 to 18.

Novelty

The application subject matter as claimed in Claims 3 to 18 is novel (PCT Article 33(2)).

The present application subject matter is not described in the available prior art cited in the international search report, and is therefore novel.

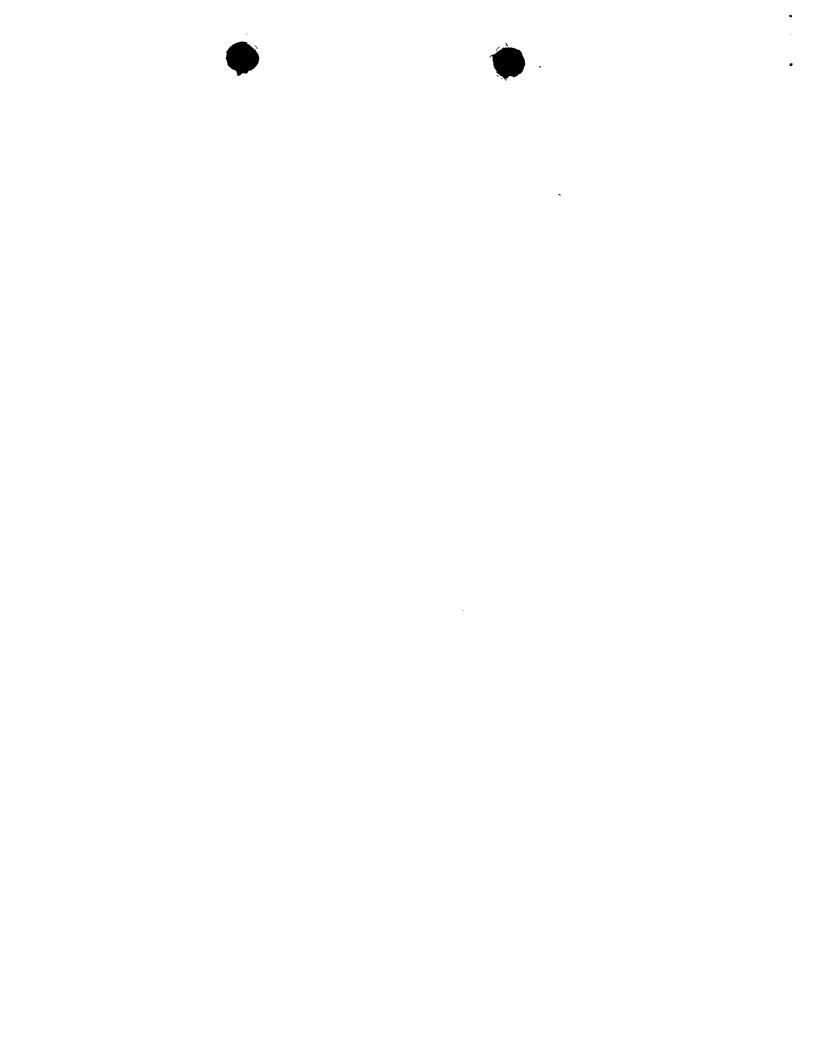


Inventive step

The application subject matter as claimed in Claims 3 to 18 appears not to be inventive (PCT Article 33(3)).

The problem addressed by the invention in the light of the closest prior art, cited on page 2, paragraph 4, is seen as the provision of alternative compounds which directly stimulate the soluble guanylate cyclase and are therefore suitable as medicaments for treating cardiovascular diseases. The problem so formulated is solved in accordance with the application by the aminoalkane dicarboxylic acid derivatives of general formula (I) as claimed in Claim 1. The vaso-relaxing action was tested on 17 and the stimulation of the recombinant soluble guanylate cyclase (sGC) was demonstrated on only one example (see Tables 1 and 2), compounds (I) with V = 0being tested by way of example. The breadth claimed is not regarded as adequately supported by the present examples, and it is doubtful whether the breadth claimed, which goes far beyond the examples, actually solves the problem addressed.

The presence of an inventive step as broad as claimed cannot at present be assessed.



(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum Internationales Büro



| 1864 | 1864 | 1864 | 1864 | 1864 | 1864 | 1864 | 1864 | 1864 | 1864 | 1864 | 1864 | 1864 | 1864 | 1864 | 1864

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum 22. März 2001 (22.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 01/19780 A2

(51) Internationale Patentklassifikation7:

_ _ _

L

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08469

(22) Internationales Anmeldedatum:

31. August 2000 (31.08.2000)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

C07C 229/00

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 199 43 635.5 13. September 1999 (13.09.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ALONSO-ALIJA, Cristina [ES/DE]; Feuerbachstrasse 7, D-42781 Haan (DE). HEIL, Markus [DE/DE]; Am Weissen Stein 43a, D-42799 Leichlingen (DE). FLUBACHER, Dietmar [DE/DE]; Walderstrasse 352, D-40724 Hilden (DE). NAAB, Paul [DE/DE]; Amalienstrasse 29, D-42287 Wuppertal (DE). PERNERSTORFER, Josef [AT/DE]; Alsenstrasse 19, D-42103 Wuppertal (DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 109, D-42651 Solingen (DE). WUNDER, Frank [DE/DE]; Viktoriastrasse 91, D-42115 Wuppertal (DE). DEMBOWSKY, Klaus [DE/US]; 289 Shawmut Avenue,

Boston, MA 02116 (US). **PERZBORN, Elisabeth** [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, D-42327 Wuppertal (DE). **STAHL, Elke** [DE/DE]; Reuterstrasse 124, D-51467 Bergisch Gladbach (DE).

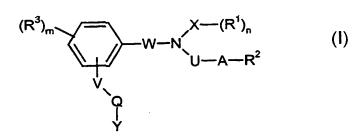
- (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

 Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

- (54) Title: NOVEL DERIVATIVES OF DICARBOXYLIC ACID HAVING PHARMACEUTICAL PROPERTIES
- (54) Bezeichnung: NEUARTIGE AMINODICARBONSÄUREDERIVATE MIT PHARMAZEUTISCHEN EIGENSCHAFTEN



- (57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) as well as the salts and stereoisomers thereof used in the production of medicaments for the treatment of cardiovascular diseases.
- (57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) sowie deren Salze und Stereoisomere, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.



		• •
		,

10

15

Neuartige Aminodicarbonsäurederivate mit pharmazeutischen Eigenschaften

Die vorliegende Erfindung betrifft neue chemische Verbindungen, welche die lösliche Guanylatcyclase auch über einen neuartigen, ohne Beteiligung der Häm-Gruppe des Enzyms verlaufenden Wirkmechanismus stimulieren, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eines der wichtigsten zellulären Übertragungssysteme in Säugerzellen ist das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO), das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale überträgt, bildet es das NO/cGMP-System. Die Guanylatcyclasen katalysieren die Biosynthese von cGMP aus Guanosintriposphat (GTP). Die bisher bekannten Vertreter dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach der Art der Liganden in zwei Gruppen aufteilen: Die partikulären, durch natriuretische Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimulierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei Untereinheiten und enthalten höchstwahrscheinlich ein Häm pro Heterodimer, das ein Teil des regulatorischen Zentrums ist. Dieses hat eine zentrale Bedeutung für den Aktivierungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms binden und so die Aktivität des Enzyms deutlich erhöhen. Hämfreie Präparationen lassen sich hingegen nicht durch NO stimulieren. Auch CO ist in der Lage, am Eisen-Zentralatom des Häms anzugreifen, wobei die Stimulierung durch CO deutlich geringer ist als die durch NO.

25

30

20

Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phosphodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation und -adhäsion und der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen, welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter pathophy-

siologischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein, was zum Beispiel zu Bluthochdruck, einer Plättchenaktivierung, einer vermehrten Zell-proliferation, endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen, Schlaganfall und Myokardinfarkt führen kann.

5

Eine auf die Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen abzielende NOunabhängige Behandlungsmöglichkeit für derartige Erkrankungen ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringen Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz.

10

Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf NO beruht. Dieses wird durch Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Angriffe am Eisenzentralatom des Häms. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

20

15

In den letzten Jahren wurden einige Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol (YC-1, Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Br.J.Pharmacol. 120 (1997), 681), Fettsäuren (Goldberg et al, J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279), Diphenyliodonium-hexafluorophosphat (Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), Isoliquiritigenin (Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587), sowie verschiedene substituierte Pyrazolderivate (WO 98/16223, WO 98/16507 und WO 98/23619).

25

30

Die bisher bekannten Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase stimulieren das Enzym entweder direkt über die Häm-Gruppe (Kohlenmonoxid, Stickstoffmonoxid oder Diphenyliodoniumhexafluorophosphat) durch Interaktion mit dem Eisenzentrum der Häm-Gruppe und eine sich daraus ergebende, zur Erhöhung der Enzymaktivität führende Konformationsänderung (Gerzer et al., FEBS Lett.

132(1981), 71), oder über einen Häm-abhängigen Mechanismus, der unabhängig von NO ist, aber zu einer Potenzierung der stimulierenden Wirkung von NO oder CO führt (z.B. YC-1, Hoenicka et al., J. Mol. Med. (1999) 14; oder die in der WO 98/16223, WO 98/16507 und WO 98/23619 beschriebenen Pyrazolderivate).

5

Die in der Literatur behauptete stimulierende Wirkung von Isoliquiritigenin und von Fettsäuren, wie z. B. Arachidonsäure, Prostaglandinendoperoxide und Fettsäurehydroperoxide auf die lösliche Guanylatcyclase konnte nicht bestätigt werden (vgl. z.B. Hoenicka et al., J. Mol. Med. 77 (1999), 14).

10

Entfernt man von der löslichen Guanylatcyclase die Häm-Gruppe, zeigt das Enzym immer noch eine nachweisbare katalytische Basalaktivität, d.h. es wird nach wie vor cGMP gebildet. Die verbleibende katalytische Basalaktivität des Häm-freien Enzyms ist durch keinen der vorstehend genannten bekannten Stimulatoren stimulierbar.

15

20

Es wurde eine Stimulation von Häm-freier löslicher Guanylatcyclase durch Protoporphyrin IX beschrieben (Ignarro et al., Adv. Pharmacol. 26 (1994), 35). Allerdings kann Protoporphyrin IX als Mimik für das NO-Häm-Addukt angesehen werden, weshalb die Zugabe von Protoporphyrin IX zur löslichen Guanylatcyclase zur Bildung einer der durch NO stimulierten Häm-haltigen löslichen Guanylatcyclase entsprechenden Struktur des Enzyms führen dürfte. Dies wird auch durch die Tatsache belegt, dass die stimulierende Wirkung von Protoporphyrin IX durch den vorstehend beschriebenen NO-unabhängigen, aber Häm-abhängigen Stimulator YC-1 erhöht wird (Mülsch et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 355, R47).

25

Bislang wurden somit keine Verbindungen beschrieben, welche die lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe stimulieren können.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen oder anderen über eine Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen therapierbaren Erkrankungen zu entwickeln.

- Die vorstehende Aufgabe wird durch die Verwendung von Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln gelöst, welche in der Lage sind, die lösliche Guanylatcyclase auch unabhängig von NO und von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren.
- 10 Überraschend wurde gefunden, dass es Verbindungen gibt, welche die lösliche Guanylatcyclase auch unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe stimulieren können. Die biologische Aktivität dieser Stimulatoren beruht auf einem völlig neuen Mechanismus der Stimulierung der löslichen Guanylatcyclase. Im Gegensatz zu den vorstehend beschriebenen, aus dem Stand der Technik als 15 Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase bekannten Verbindungen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Lage, sowohl die Häm-haltige als auch die Häm-freie Form der löslichen Guanylatcyclase zu stimulieren. Die Stimulierung des Enzyms verläuft bei diesen neuen Stimulatoren also über einen Häm-unabhängigen Weg, was auch dadurch belegt wird, dass die neuen Stimulatoren am Häm-haltigen 20 Enzym einerseits keine synergistische Wirkung mit NO zeigen und andererseits sich die Wirkung dieser neuartigen Stimulatoren nicht durch den Häm-abhängigen Inhibitor der löslichen Guanylatcyclase, 1H-1,2,4-Oxadiazol-(4,3a)-chinoxalin-1-on (ODQ), blockieren lässt.
- Dies stellt einen neuen Therapieansatz zur Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen und anderen über eine Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen therapierbaren Erkrankungen dar.
- In der EP-A-0 345 068 ist unter anderem die Aminoalkancarbonsäure (1) als Zwischenprodukt bei der Synthese von GABA-Antagonisten beschrieben:

10

In der WO 93/00359 ist die Aminoalkancarbonsäure (2) als Intermediat in der Peptid-Synthese sowie dessen Verwendung als Wirkstoff zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems beschrieben:

In keiner dieser beiden Schriften ist jedoch beschrieben, dass derartige Aminoalkancarbonsäuren einen von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe unabhängigen stimulierenden Effekt auf die lösliche Guanylatcyclase ausüben können.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden zur von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe unabhängigen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase Aminoalkancarbonsäuren der Formel (I) eingesetzt:

10

15

20

25

$$(R^3)_m$$
 $X-(R^1)_n$ $U-A-R^2$ (I)

worin

V fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder S(O)₀ bedeutet,

worin

unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ oder CONR⁵ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter

Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

worin

5

R⁵ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

10

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

Y

Wasserstoff, NR⁸R⁹, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

20

15

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR⁶, NO₂, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰, NR⁷CONR⁷R¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

25

worin

 R^6

30

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet.

R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹³ bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder zwei Substituenten aus R8 und R9 oder R11 und R12 miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

worin

R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach
durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogen-

5

10

15

20

25

alkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

5

 R^{10}

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

10

15

20

25

30

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁷, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem oder geradkettigem verzweigtem Alkyloxy, oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR⁶, CN, NO₂, NR⁸R⁹, CONR¹⁵R¹⁶oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

5

10

 R^{14}

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

 R^{15} , R^{16}

unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹⁸ bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15

worin

20

R¹⁸ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu
 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10
 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehr-

25

fach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann.

30

und

m

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit R^{17} bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen 5 und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO2, NH2, NHCOR7, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlen-10 stoffatomen substituiert sein können; und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoff-15 atomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können, Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, gerad- \mathbb{R}^3 kettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweig-20 tes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO2 oder NR19R20 bedeutet, worin R¹⁹ und R²⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradket-25 tiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

W geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine Gruppe aus O, S(O)a, NR²¹, CO oder CONR²¹ enthalten können, oder CO, NHCO oder 5 OCO bedeutet. worin q 0, 1 oder 2 bedeutet, 10 R^{21} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, 15 U geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen He-Α terocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen 20 aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Halogenalkoxy oder Alkoxycarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO2 oder NR²²R²³ sub-25 stituiert sein können, worin R^{22} und R^{23} jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff,

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis

zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3

bis 8 Kohlenstoffatomen, Carbonylalkyl oder Sulfonylalkyl bedeuten,

	R^2	Tetrazolyl, COOR ²⁴	oder CONR ²⁵ R ²⁶ bedeutet,
5			
		Worin	
		R^{24}	Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen
			oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen
10		R ²⁵ und R ²⁶	jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, ge-
			radkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8
			Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Koh-
			lenstoffatomen oder einen Rest der Formel
			SO ₂ R ²⁷ bedeuten,
15			oder R ²⁵ und R ²⁶ zusammen ein fünf- oder sechs-
			gliedrigen Ring bilden, der N oder O enthalten
			kann,
			worin

 R^{27} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO2, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20

X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus O, S(O)_r, NR²⁸, CO oder CONR²⁹, Aryl oder Aryloxy mit 6 bis 10 5 Kohlenstoffatomen enthalten können, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO2, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Ketten durch eine Alkylkette unter Bildung eines drei- bis 10 achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sind, worin r 0, 1 oder 2 bedeutet, 15 R^{28} Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet. R^{29} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 20 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, 1 oder 2 bedeutet; n Tetrazolyl, COOR³⁰ oder CONR³¹R³² bedeutet. R^1 25

 R^{30}

30

worin

Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen

R³¹ und R³²

jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{33} bedeuten,

worin

10

R³³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

5

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

sowie deren Stereoisomere und Salze.

20

Bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

worin

25

V fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder S(O)₀ bedeutet,

worin

30

R⁴ unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit

10

15

20

bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ oder CONR⁵ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

worin

R⁵ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

25

30

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

Y Wasserstoff, NR⁸R⁹, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O

10

15

oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können.

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl. geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR⁶, NO₂, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ , NR⁷CONR⁷R¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

worin

 R^6

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

 R^7 unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R7 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

 R^8 , R^9 , R^{11} und R^{12} unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18



Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹³ bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

10

5

worin

15

R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlen-

stoffatomen substituiert sein kann,

20

R¹⁰

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

25

10

15

20

25

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁷, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem verzweigtem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR⁶, CN, NO₂, NR⁸R⁹, CONR¹⁵R¹⁶oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁵, R¹⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹⁸ bedeuten,

30

worin

R¹⁸ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu
4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10
Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy,
Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

10

 R^{17}

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

15

20

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können.

25

R³ Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

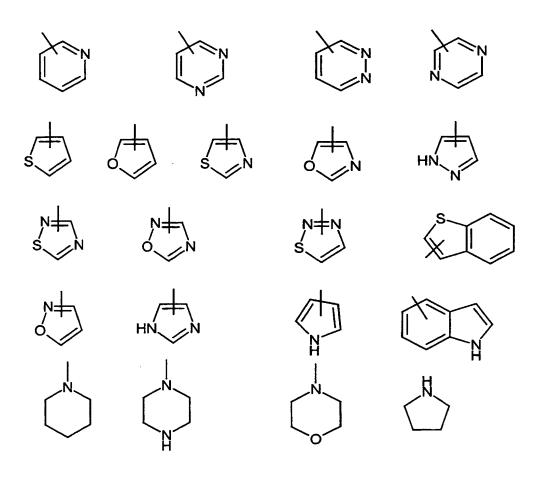
	m	eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
5	W	geradkettiges oder verzweigtes Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
	U	-CH ₂ - bedeutet,
10	A	Phenyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlen- stoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,
		welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlen-
15		stoffatomen, substituiert sein können,
	R ²	COOR ²⁴ bedeutet,
20		worin
20		R ²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
	x	geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 8 Kohlenstoff-
25		atomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder CONR ²⁹ enthalten können,
30		worin
-		

Y

der Gruppe

		zu 6 Ko	off, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis alenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Koh- comen bedeutet,
5	n	1 oder 2 bedeutet;	
	R^1	COOR ³⁰ bedeutet,	
10		worin	
10		R ³⁰	Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.
15	Insbesondere	bevorzugt sind Verbi	ndungen der Formel (I),
	worin		
20	v	fehlt, O, S oder NR ⁴	bedeutet,
		worin	
		R ⁴ Wass	erstoff oder Methyl bedeutet,
25	Q	stoffatomen oder ge radkettiges oder ve	oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlen- radkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder ge- rzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoff- einfach durch Halogen substituiert sein können,

H, NR⁸R⁹, Cyclohexyl, Phenyl, Naphtyl oder einen Heterocyclus aus



bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweiggeradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, Alkoxy, tes geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

worin

15

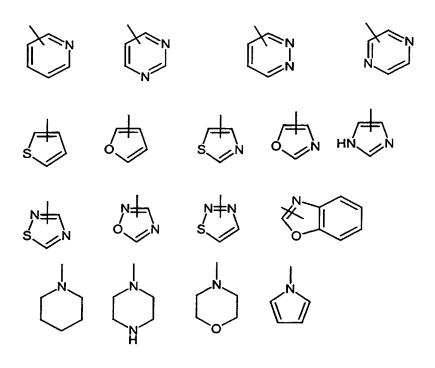
10

,	R^6	Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis
		zu 8 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweig-
		tes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
	\mathbb{R}^7	Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
5		bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
	R^8, R^9, I	R ¹¹ und R ¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradket-
		tiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoff-
		atomen, oder Phenyl bedeuten,
10		wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hy-
		droxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl,
		i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino,
		NO ₂ , CF ₃ , OCF ₃ oder CN substituiert sein kann,
		oder zwei Substituenten aus R ⁸ und R ⁹ oder R ¹¹ und R ¹²
15		miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen
		Ring verbunden sein können, der durch O oder N unter-
		brochen sein kann,
	R ¹⁰	Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis
20		zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,
		wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hy-
		droxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl,
		i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino,
		NO ₂ , CF ₃ , OCF ₃ oder CN substituiert sein kann;
25		

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe

10

15



substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁴, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

		R ¹⁴	Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
5		und	
		R ¹⁷	Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder ver- zweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen,
10			Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br,
15			Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO ₂ , CF ₃ , OCF ₃ oder CN substituiert sein können;
20		tigten Carbo matischen o	e cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesät- cyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aro- der gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoff- bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O n können.
25	\mathbb{R}^3	Wasserstoff of	der Fluor bedeutet,
	m	eine ganze Zal	hl von 1 bis 4 bedeutet,
30	w	CH ₂ , -CH ₂ CH	₂ -, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , CH=CHCH ₂ bedeutet,

25

U	-CH ₂ -	bedeutet.
\mathbf{c}	-(11)-	ocucuici.

- A Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,
- R² COOR²⁴ bedeutet,

10 worin

R²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8
Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus
Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können.

20 worin

R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

n 1 oder 2 bedeutet;

R¹ COOR³⁵ bedeutet,

30 worin

 R^{35}

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Ganz besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

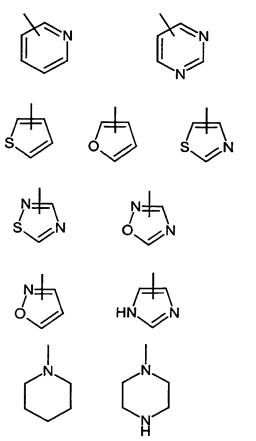
5

worin

- V O bedeutet,
- 10
- Q geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

15

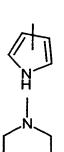
Y H, Cyclohexyl, Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe

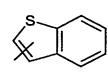


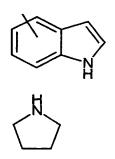












10

15

bedeutet,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

worin

R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁷ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

25

R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl,

i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino,

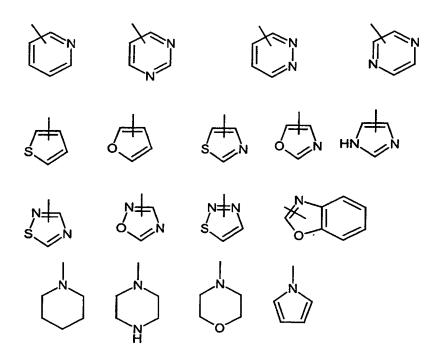
NO2, CF3, OCF3 oder CN substituiert sein kann,

oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unter-

brochen sein kann,

R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach

0.

5

5

10

15

20

durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

 R^{14}

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und

 R^{17}

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoff-

25

atomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis

zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Koh-

anneliert sein können, \mathbb{R}^3 Wasserstoff oder Fluor bedeutet, 5 m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet, W -CH₂- oder -CH₂CH₂- bedeutet, 10 U -CH₂- bedeutet, Α Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann, 15 R^2 COOR²⁴ bedeutet. worin R^{24} 20 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 25 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können, worin

lenstoffatomen bedeutet,

 R^{30}

	n	1 oder 2 bedeutet;			
5	\mathbb{R}^1	COOR ³⁵ bedeutet,			
		worin			
		R ³⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes			
		Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.			
10	Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), bei denen \mathbb{R}^1 und \mathbb{R}^2 jeweils COOH bedeuten.				
15	Ganz besond	lers bevorzugt sind gemäß der vorliegenden Erfindung Verbindungen,			
	V	O bedeutet,			
20	Q	CH ₂ bedeutet,			
	Y	Phenyl bedeutet, das mit einem Rest substituiert ist, der aus der			
		Gruppe, bestehend aus 2-Phenylethyl, Cyclohexyl, 4-Chlorphenyl, 4-			
		Methoxyphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Cyanophenyl, 4-Chlorphenoxy, 4-Methoxyphenoxy, 4-Trifluormethylphenoxy, 4-			
25		Cyanophenoxy, 4-Methylphenyl ausgewählt ist,			
	R³	Wasserstoff oder Fluor bedeutet,			
30	m	eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,			
	W	-CH ₂ CH ₂ - bedeutet,			

15

20

25

U -CH₂- bedeutet,

A Phenyl bedeutet,

R² COOH bedeutet, wobei R² in 4-Position zum Rest U angeordnet ist,

X (CH₂)₄ bedeutet,

10 R¹ COOH bedeutet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise, beispielsweise durch Racematspaltung oder chromatographische Trennung, in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen. In den erfindungsgemäßen Verbindungen vorhandene Doppelbindungen können in der cis- oder trans- Konfiguration (Z- oder E-Form) vorliegen.

10

30

5

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten soweit nicht anders angegeben im allgemeinen die folgende Bedeutung:

Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl, Nonyl, Decyl, Dodeyl, Eicosyl genannt.

Alkylen steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methylen, Ethylen,
Propylen, α-Methylethylen, β-Methylethylen, α-Ethylethylen, β-Ethylethylen,
Butylen, α-Methylpropylen, β-Methylpropylen, γ-Methylpropylen, α-Ethylpropylen,
β-Ethylpropylen, γ-Ethylpropylen, Pentylen, Hexylen, Heptylen, Octylen, Nonylen,
Decylen, Dodeylen und Eicosylen genannt.

<u>Alkenyl</u> steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Isopenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isohexenyl, Isooctenyl, Isooctenyl, genannt.

10

15

20

25

30

Alkinyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethinyl, 2-Butinyl, 2-Pentinyl und 2-Hexinyl benannt.

Alkendiyl steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Ethen-1,2-diyl, Propen-1,3-diyl, Propen-1,2-diyl, 1-Buten-1,4-diyl, 1-Buten-1,3-diyl, 1-Buten-1,2-diyl, 2-Buten-1,4-diyl, 2-Buten-1,3-diyl, 2-Buten-2,3-diyl genannt.

Alkindiyl steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethin-1,2-diyl, Propin-1,3-diyl, 1-Butin-1,4-diyl, 1-Butin-1,3-diyl, 2-Buten-1,4-diyl genannt.

Acyl steht im allgemeinen für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, das über eine Carbonylgruppe gebunden ist. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

Alkoxy steht im allgemeinen für einen über einen Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt. Die Begriffe "Alkoxy" und "Alkyloxy" werden synonym verwendet.

Alkoxyalkyl steht im allgemeinen für einen Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, der durch einen Alkoxyrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel

30

dargestellt werden.

- Alkyl steht hierbei im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 13 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxycarbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.
- Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis
 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.
 Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.
- Cycloalkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest, dessen Kohlenwasserstoffrest ein Cycloalkylrest ist. Der Cycloalkylrest hat im allgemeinen bis zu 8
 Kohlenstoffatome. Als Beispiele seien genannt: Cyclopropyloxy und Cyclohexyloxy.

 Die Begriffe "Cycloalkoxy" und "Cycloalkyloxy" werden synonym verwendet.
- Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffato-20 men. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen, beispielsweise 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann und der im Fall eines Stickstoffatoms auch über dieses gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, 1,2,3 Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl,



Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Thiazolyl, Furyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Tetrahydropyranyl. Der Begriff "Heteroaryl" (bzw. "Hetaryl") steht für einen aromatischen heterocyclischen Rest.

5

Bei den in der vorliegenden Anmeldung gezeigten Heterocyclenstrukturen ist jeweils nur eine Bindung zur benachbarten Gruppe angedeutet, z.B. bei den Heterocyclenstrukturen, die für Y in Frage kommen, die Bindung zur Einheit Q. Unabhängig davon können diese Heterocyclenstrukturen jedoch wie angegeben weitere Substituenten tragen.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] Verbindungen der Formel (II)

15

10

$$(R^3)_m$$
 $W-N$
 $U-A-R^2$
 (II)

mit Verbindungen der Formel (III)

20 E-X-R¹

25

(III)

umsetzt,

worin

R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

5 oder

[B] Verbindungen der Formel (IV)

$$\begin{array}{ccc}
H \\
N - X - R^1 \\
U \\
A - R^2
\end{array} (IV)$$

10

mit Verbindungen der Formel (V)

umsetzt,

worin

E

R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

20

entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

[C] Verbindungen der Formel (VI)

$$(R^3)_m$$
 W X R^1 (VI)

5 mit Verbindungen der Formel (VII)

E-U-A-R² (VII) umsetzt,

10 worin

15

20

R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

[D] Verbindungen der Formel (VIII),

$$(R^3)_m$$
 $W \longrightarrow N \longrightarrow X \longrightarrow R^1$ V_a V_a $W \longrightarrow N \longrightarrow X \longrightarrow R^2$ V_a

worin

Va

für O oder S steht und

R¹, R², R³, Y,Q,W,U, A, X und m die vorstehend angegebene Bedeutung haben

5

mit Verbindungen der Formel (IX)

$$E^{Q}_{Y}$$
 (IX)

10 umsetzt,

worin

E

Q, Y die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

15

entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

20

[E] Verbindungen der Formel (X),

25

worin

10

R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

R_b und R_b jeweils unabhängig für CN oder COOAlk stehen, wobei
Alk für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest
mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

mit wässrigen Lösungen starker Säuren oder starker Basen in die entsprechenden freien Carbonsäuren überführt.

oder

[F] Verbindungen der Formel (XI)

$$(R^3)_m$$
 $W-N-X-R^1$
 U_{A-R^2}
 (XI)

15

20

worin

R¹, R², R³, V, Q, X, W, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

L für Br, I oder die Gruppe CF₃SO₂-O steht,

mit Verbindungen der Formel (XII)

25 M-Z (XII)

worin

M

für einen Aryl oder Heteroarylrest, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylrest oder Cycloalkylrest oder für einen Arylalkyl, einen Arylalkenyl- oder einen Arylalkinylrest steht,

5

Z für die Gruppierungen -B(OH)₂, -CH≡CH, -CH=CH₂ oder -Sn(nBu)₃ steht

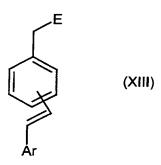
10

in Gegenwart einer Palladiumverbindung, gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe und in Gegenwart einer Base umsetzt;

oder

15

[G] Verbindungen der Formel (XIII)



20

worin

- Ar für einen Aryl oder Heteroarylrest steht,
- E eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird.

nach Verfahren D mit Verbindungen der Formel (VIII) umsetzt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XIV)

$$(R^3)_m$$
 $W-N-X-R^1$
 U_{A-R^2}
 (XIV)

5

10

mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators hydriert.

Die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) werden nachstehend anhand beispielhafter, nicht einschränkender Ausführungsformen veranschaulicht:

Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren A /E:

Steht (VIII) beispielsweise für Methyl 4-{[(2-methoxyphenethyl)amino]-methyl}benzoat und (IX) für 2-Chlorphenylmethylchlorid, so lassen sich Verfahren D bzw. E wie im folgenden Schema gezeigt darstellen.

Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren D/E:

5 Steht (IV) beispielsweise für Methyl 4-{[(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]-methyl}benzoat und (V) für 1-[2-(benzyloxy)phenyl]-2-bromo-1-ethanon, so lassen sich Verfahren B bzw. E wie im folgenden Schema gezeigt darstellen:

Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren B/E:

Steht (VI) beispielsweise für Methyl 5-{[2-(benzyloxy)phenethyl]amino}pentanoat und (VII) für Methyl 4-(bromomethyl)benzoat, so lassen sich Verfahren C bzw. E wie im folgenden Schema gezeigt darstellen:

Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren C/E:

Vorzugsweise ist R = t-Bu

Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren D/F/E

Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren D/G/E

Für die erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugte Lösungsmittel sind herkömmliche organische Lösungsmittel, welche sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern, oder Wasser. Vorzugsweise können für das erfindungsgemäße Verfahren Ether

wie Diethylether, Butylmethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol oder Petrolether, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphortriamid, oder 1,3-Dimethyl-imidazolidin-2-on, 1,3-Dimethyl-tetrahydropyrimidin-2-on, Acetonitril, Essigsäureethylester oder Dimethylsulfoxid verwendet werden. Es ist selbstverständlich auch möglich, Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel zu verwenden.

Die für die erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugten Basen umfassen herkömmlicherweise für basische Reaktionen eingesetzte basische Verbindungen. Vorzugsweise können Alkalimetallhydride wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kaliumhydrid, oder Alkalimetallalkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliummethanolat, Kaliummethanolat oder Kalium-t.-butylat, oder Carbonate wie Natriumcarbonat, Cäsiumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder Amide wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid, oder Organolithium-Verbindungen wie Phenyllithium, Butyllithium oder Methyllithium oder Natriumhexamethyldisilazan verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verfahren A bis C können vorzugsweise in Acetonitril jeweils durch Reaktion der Verbindungen (II) und (III), (IV) und (V) beziehungsweise (VI) und (VII) in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Et₃N, DABCO, K₂CO₃, KOH, NaOH oder NaH durchgeführt werden. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von –20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +70°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Bei den erfindungsgemäßen Verfahren A bis C wird eine Verbindung der Formel (I) durch nukleophile Substitution einer Abgangsgruppe E in einer der Verbindungen der Formel (III), (V) oder (VII) durch die Aminfunktion einer der Verbindungen der Formel (II), (IV) oder (VI) dargestellt. Als Abgangsgruppen E kommen hierbei bei-

spielsweise in Frage: Halogen, Tosylat, Mesylat, oder eine durch Reagenzien wie Diisopropylazodicarboxylat/PPh₃ aktivierte Hydroxyfunktion (Mitsonobu-Reaktion). Das erfindungsgemäße Verfahren D kann vorzugsweise in Acetonitril durch Reaktion der Verbindungen (VIII) und (IX) in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Et₃N, DABCO, K₂CO₃, KOH, NaOH oder NaH durchgeführt werden. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von – 20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +90°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren D wird eine Verbindung der Formel (I) durch nukleophile Substitution einer Abgangsgruppe E in der Verbindung der Formel (IX) durch die Hydroxy- oder Thiolfunktion der Verbindung der Formel (VIII) dargestellt. Als Abgangsgruppen E kommen hierbei beispielsweise in Frage: Halogen, Tosylat, Mesylat, oder eine durch Reagenzien wie Diisopropylazodicarboxylat/PPh₃ aktivierte Hydroxyfunktion (Mitsonobu-Reaktion).

Beim erfindungsgemäßen Verfahren E wird eine Verbindung der Formel (I), bei der R¹ und R² jeweils für eine freie Carboxylfunktion stehen, durch Überführung von Ester- und/oder Nitrilfunktionen der Verbindung (X) in die entsprechenden freien Carboxylfunktionen erhalten. Diese Reaktion kann beispielsweise durch Zugabe wässriger Lösungen starker Säuren wie z.B. HCl oder H₂SO₄, oder starker Basen wie z.B. NaOH, KOH oder LiOH erfolgen. Die Reaktion kann in einem der vorstehend genannten organischen Lösungsmitteln, in Wasser oder in Gemischen aus organischen Lösungsmitteln mit Wasser durchgeführt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist beispielsweise die Durchführung der Reaktion in einem Gemisch aus Wasser und Methanol oder Dioxan. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +90°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden

(beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren F wird eine Verbindung der Formel (I) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (XI), welche eine substituierbare Gruppe L enthält, mit einer Verbindung der Gruppe (XII) in Gegenwart einer Palladiumverbindung sowie gegebenenfalls eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe im basischen Medium dargestellt. Die Reaktion stellt formal eine reduktive Kupplung der Verbindungen der Formeln (XI) und (XII) dar, wie sie z.B. in L.S. Hegedus, Organometallics in Synthesis, M. Schlosser, Ed., Wiley & Sons, 1994, beschrieben ist.

Als substituierbare Gruppe L bei den Verbindungen der Formel (XI) kann beispielsweise ein Halogenrest wie Br oder I oder eine herkömmliche Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Triflatrest verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel (XII) enthalten eine reaktive Gruppe Z, welche aus der Gruppe, bestehend aus −B(OH)₂, -CH≡CH, -CH=CH₂ oder −Sn(nBu)₃, ausgewählt werden kann.

Als Palladiumverbindung kann eine Palladium(II)-Verbindung wie z.B. Cl₂Pd(PPh₃)₂ oder Pd(OAc)₂ oder eine Palladium(0)-Verbindung wie z.B. Pd(PPh₃)₄ oder Pd₂(dba)₃ verwendet werden. Falls erforderlich, können dem Reaktionsgemisch noch zusätzlich ein Reduktionsmittel wie beispielsweise Triphenylphosphin oder andere Zusatzstoffe wie beispielsweise Cu(I)Br, NBu₄NCl, LiCl oder Ag₃PO₄ zugesetzt werden (vgl. hierzu T Jeffery, Tetrahedron lett. 1985, 26, 2667-2670; T. Jeffery, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1984, 1287-1289; S. Bräse, A. deMejiere in "Metalcatalyzied cross-coupling reactions", Ed. F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim 1998, 99-166).

Die Reaktion wird in Gegenwart einer herkömmlichen Base wie z.B. Na₂CO₃, NaOH oder Triethylamin durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen die vorstehend genann-

ten organischen Lösungsmittel in Frage, wobei Ether wie beispielsweise Dimethoxyethan besonders bevorzugt sind. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von –20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +90°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren G werden Verbindungen der Formel (I) dadurch erhalten, dass Verbindungen der Formel (XIII), welche eine Abgangsgruppe E enthalten, mit Verbindungen der Formel (VIII) gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren D umsetzt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XIV) anschließend hydriert.

Der erste Schritt des Verfahrens G verläuft somit analog zum Verfahren D, wobei anstatt der Verbindungen der Formel (IX) hier Verbindungen der Formel (XIII) mit den Alkoholen oder Thiolen der Formel (XIII) umgesetzt werden. Man erhält so die ungesättigten Verbindungen der Formel (XIV), die durch herkömmliche Hydrierungsverfahren in die Verbindungen der Formel (I) überführt werden können.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Hydrierung der Verbindungen der Formel (XIV) mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie beispielsweise Pd-Kohle oder PtO.

Das Verfahren G kann in einem der vorstehend genannten organischen Lösungsmittel durchgeführt werden. Bevorzugt ist hierbei Essigsäureethylester. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von –20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +90°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Die Amine der Formeln II, IV und VI sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

Die neuen Verbindungen der Formel II, IV und VI können in allgemein bekannter Weise nach folgenden Methoden erhalten werden:

a) durch Umsetzung von Aminen der Formeln (XV), (XVI) und (XVII)

wobei die Reste R¹, R², R³, m, V, Q, U, W, X, Y und A die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben;

mit Carbonylverbindungen der Formeln (XVIII), (XIX), (XX)

$$\begin{array}{c}
O \\
T
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
A - R^2
\end{array}$$
(XVIII)

$$(R^3)_m$$
 Wa T (XIX)

$$\begin{array}{ccc}
T \\
Xa-R^1
\end{array} (XX)$$

wobei

Ua, Wa und Xa die Bedeutung von U, W und X haben, jedoch um eine

Kohlenstoffeinheit verkürzt sind, und

T Wasserstoff oder eine C₁-C₄-Alkylfunktion darstellt,

die auch mit Ua oder Xa zu einem Cyclus verbunden

sein kann,

und die anderen Reste wie vorstehend definiert sind,

zunächst zu einer Schiffschen Base umsetzt und diese dann mit gängigen Reduktionsmitteln, wie z.B. NaBH₄, H₂/Pd/C usw. reduziert oder direkt unter den Bedingungen einer reduktiven Alkylierung in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie z.B. H₂/Pd/C, NaCNBH₃, NaH(OAc)₃ umsetzt (vgl. Patai, Ed., The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond, S. 276-293 und die dort zitierte Literatur);

b) durch Umsetzung von Aminen der Formeln (XV), (XVI) und (XVII) mit Verbindungen der Formeln (III), (V), (VII) (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 411 bzw. die dort zitierte Literatur).

Amine der Formel (IIa) bzw. Verbindungen der Formel (VIII),

$$(R^3)_m$$
 $W-N-X-R^1$ U $A-R^2$ (VIII)

wobei Va für O oder S steht,

können in allgemein bekannter Weise nach folgendem Reaktionsschema erhalten werden:

In obigem Schema steht PGo für eine gängige Phenol-, bzw. Thiophenolschutz-gruppe, wie z.B. CH₃, CH₂Ph, CH₂CH=CH₂, CH₂OCH₃, CH₂OCH₂SiMe₃, SiMe₃, PGn für eine Aminschutzgruppe, wie z.B. tBuOCO, T für Wasserstoff oder eine C₁-C₄-Alkylfunktion, die auch mit Ua zu einem Cyclus verbunden sein kann, und Ua hat die Bedeutung von U, ist jedoch um eine CH2-Gruppe verkürzt. Die anderen Reste sind wie vorstehend definiert.

(IIb) erhält man beispielsweise, indem man zunächst (XVa) mit (XVIII) zu einer Schiffschen Base umsetzt und diese dann mit gängigen Reduktionsmitteln, wie z.B.

NaBH₄, H₂/Pd/C usw. reduziert oder direkt unter den Bedingungen einer reduktiven Alkylierung in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie z.B. H₂/Pd/C, NaCNBH₃ oder NaH(OAc)₃ umsetzt. Die Verbindung (IIb) kann durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (III) in Gegenwart einer Base in eine Verbindung der Formel (XXI) überführt werden (vgl. Verfahren A).

Eine O- bzw. S-Schutzgruppe in (IIb) oder (XXI) kann mit einem geeigneten Reagenz abgespalten werden (vgl. hierzu T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991). Steht beispielsweise in Formel (IIb) oder (XXI) –Va-PGo für –O-CH₃, so lässt sich die Methylgruppe unter Bildung des Phenols durch Bortribromid in Methylenchlorid bei –70 bis 20°C, durch Trimethylsilyliodid in Chloroform bei 25-50°C oder durch Natriumethylthiolat in DMF bei 150°C abspalten.

Eine Verbindung der Formel (XXIII) lässt sich aus der so erhaltenen Verbindung der Formel (IIc) durch Schützen der Aminofunktion (vgl. hierzu T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991) und anschließende Umsetzung der so erhaltenen amingeschützten Verbindung der Formel (XXII) mit einer Verbindung der Formel (IX) erhalten (vgl. Verfahren D).

Eine N-Schutzgruppe wie in (XXII) kann nach gängigen Methoden eingeführt und wieder entfernt werden (vgl. hierzu T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991). Steht in Formel (XXII) PGn beispielsweise für tBuOCO, so lässt sich die Schutzgruppe durch Reaktion des Amins mit Pyrrokohlensäure-tert. butylester in polaren oder unpolaren Lösungsmitteln bei 0°C bis 25 °C einführen. Die Abspaltung der Schutzgruppe zu (IIa) kann mit zahlreichen Säuren, wie z.B. HCl, H₂SO₄ oder CF₃COOH bei 0° bis 25 °C durchgeführt werden (vgl. oben zitierte Literatur).

Substanzen der Formeln (III) sind komerziell erhältlich, literaturbekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Chem. Soc. 1958, 3065).

Substanzen der Formeln (V) sind literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Med. Chem. 1989, 32, 1757; Indian J. Chem. Sect. B 1985, 24, 1015; Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1973, 92, 1281; Terahedron Lett. 1986, 37, 4327).

Substanzen der Formel (VII) sind komerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Org. Chem. 1959, 24, 1952; Collect Czech. Chem. Commun 1974, 39, 3527; Helv. Chim. Acta 1975, 58, 682; Liebigs Ann. Chem. 1981, 623).

Substanzen der Formel (IX) sind komerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. prakt. Chem. 1960, 341; Farmaco Ed. Sci. 1956, 378; Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1984, 19, 205; Bull. Soc. Chim. Fr. 1951, 97. Liebigs Ann. Chem. 1954, 586, 52; EP-A-0 334 137). Insbesondere können 4-Chlormethylbiphenylverbindungen, die einen weiteren Substituenten in 4'-Position tragen, durch Kupplung von 4-(B(OH)₂-Ph-CHO mit den entsprechenden in 4-Position substituierten Bromphenylverbindungen in Gegenwart von Palladium-Katalysatoren wie beispielsweise Pd(PPh₃)₄ oder PdCl₂(PPh₃)₂ und Natriumcarbonat zu den entsprechenden Biphenylverbindungen und anschließende Reduktion zum Alkohol mit NaBH₄ und Überführung in das entsprechende Chlorid mit z.B. SOCl₂ hergestellt werden.

Steht in den Formeln (III), (V), (VII) und (IX) E für Halogen, können die Verbindungen auch nach allgemein bekannten Verfahren, z.B. durch Umsetzung eines Alkohols mit einem Chlorierungsreagenz, wie z.B. Thionylchlorid oder Sulfurylchlorid hergestellt werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 1274 bzw. die dort zitierte Literatur).

Amine der Formel (XV) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. Tetrahedron 1997, 53, 2075; J. Med. Chem. 1984, 27, 1321; WO97/29079; J. Org. Chem. 1982, 47, 5396). Beispielsweise können diese Verbindungen aus den entsprechenden Halogenidverbindungen und insbesondere Chloridverbindungen, bei denen anstatt der Reste W-NH2 der Verbindungen der Formel (XV) eine Gruppe W'-Hal steht, wobei W' einen um ein C-Atom verkürzten Rest W darstellt, durch Substitution des Halogenidrestes durch eine Cyanogruppe unter Erhalt der entsprechenden Nitrilverbindungen und Reduktion der Nitrilgruppe oder durch Umsetzung entsprechender Aldehydverbindungen, bei denen anstatt der Reste W-NH2 der Verbindungen der Formel (XV) eine Gruppe W'-CHO steht, wobei W' einen um ein C-Atom verkürzten Rest W darstellt, mit Nitromethan und anschließender Reduktion erhalten werden.

Amine der Formel (XVI) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 6801; Chem. Lett. 1984, 1733; J. Med. Chem. 1998, 41, 5219; DE-2059922).

Amine der Formel (XVII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Org. Chem. 1968, 33, 1581; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1973, 46, 968; J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 1510; J. Org. Chem. 1961, 26, 2507; Synth. Commun. 1989, 19, 1787). Amine der Formeln (XV), (XVI) und (XVII) können auch nach allgemein bekannten Verfahren, z.B. durch die Reduktion eines entsprechenden Nitrils, die Umsetzung eines entsprechenden Halogenids mit Phtalimid und nachfolgender Umsetzung mit Hydrazin oder die Umlagerung von Acylaziden in Gegenwart von Wasser hergestellt werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 1276 bzw. die dort zitierte Literatur).

Carbonylverbindungen der Formel (XVIII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Med. Chem. 1989, 32, 1277; Chem. Ber. 1938, 71, 335; Bull. Soc. Chim. Fr. 1996, 123, 679).

Carbonylverbindungen der Formel (XIX) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden, (vgl. z.B. WO96/11902; DE-2209128; Synthesis 1995, 1135; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1985, 58, 2192).

Carbonylverbindungen der Formel (XX) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. Synthesis 1983, 942; J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 8158).

Carbonylverbindungen der Formeln (XVIII), (XIX) und (XX) können auch nach allgemein bekannten Verfahren, z.B. durch Oxidation von Alkoholen, die Reduktion von Säurechloriden, oder die Reduktion von Nitrilen hergestellt werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 1270 bzw. die dort zitierte Literatur).

Verbindungen der Formel (XII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. für aromatische Boronsäuren: J.Chem.Soc.C 1966, 566. J.Org.Chem., 38, 1973, 4016; oder für Tributylzinnverbindungen: Tetrahedron Lett. 31, 1990, 1347).

Verbindungen der Formel (XIII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B J. Chem. Soc. Chem. Commun., 17, 1994, 1919).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), führen zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatcyclase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transistorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, fibrotischen Erkrankungen wie Leberfibrose oder Lungenfibrose, asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion und Inkontinenz sowie zur Behandlung von Glaucoma eingesetzt werden.

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungsund Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und

Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genussund Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich die Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des SchädelHirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die
Verbindungen der allgemeinen Formel (I), zur Bekämpfung von Schmerzzuständen
eingesetzt werden.

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel eingesetzt werden.

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Kaninchen werden durch intravenöse Injektion von Thiopental-Natrium narkotisiert bzw. getötet (ca. 50 mg/kg,) und entblutet. Die Arteria Saphena wird entnommen und in 3 mm breite Ringe geteilt. Die Ringe werden einzeln auf je einem triangelförmigen, am Ende offenen Häkchenpaar aus 0,3 mm starkem Spezialdraht (Remanium®) montiert. Jeder Ring wird unter Vorspannung in 5 ml Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; CaCl₂ x 2 H₂O: 1; MgSO₄ x 7 H₂O: 1,4; KH₂PO₄: 1,2; NaHCO₃: 25; Glucose: 10; Rinderserumalbumin: 0,001%. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert, sowie parallel auf Linienschreibern registriert. Kontraktionen werden durch Zugabe von Phenylephrin induziert.

Nach mehreren (allgemein 4) Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in steigender Dosierung zugesetzt und die Höhe der unter dem Einfluss der Testsubstanz erzielten Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die in der Vorkontrolle erreichte Kontraktion auf 50% zu reduzieren (IC₅₀). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 μl. Der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1%.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

Tabelle 1: Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Beispiel	IC ₅₀ (nM)
8	0,4
28	2,8
30	17
32	6,5
33	0,5
37	830
56	73
70	0,2
72	29
76	29
86	0,4
87	0,5
88	0,4
98	3,4
102	0,2
103	3,9
186	0,90

Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) in vitro

Die Untersuchungen zur Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) und die erfindungsgemäßen Verbindungen mit und ohne Natriumnitroprussid sowie mit und ohne den Häm-abhängigen sGC-Inhibitor 1*H*-1,2,4-Oxadiazol-(4,3a)-chinoxalin-1-on (ODQ) wurden nach der in folgender Literaturstelle im Detail beschriebenen Methode durchgeführt: M. Hoenicka, E.M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer und J.-P. Stasch: Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide. J. Mol. Med. 77 (1999): 14-23.

Die Häm-freie Guanylatcyclase wurde durch Zugabe von Tween 20 zum Probenpuffer (0,5% in der Endkonzentration) erhalten.

Die Aktivierung der sGC durch eine Prüfsubstanz wird als n-fache Stimulation der Basalaktivität angegeben.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt:

Tabelle 2: Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) in vitro

	Stimulation (n-fach)				
Bsp. 87	Häm-hal	Häm-haltige sGC		Häm-freie sGC	
Konzentration	Basal	+ SNP	+ ODQ	Basal	+ ODQ
(μΜ)		(0.1 µM)	(10 µM)		(10 µM)
0	1	15	1	1	1
0.1	15	41	132	353	361
1.0	18	47	115	491	457
10	24	60	181	529	477

Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, dass eine Stimulation sowohl des Häm-haltigen als auch des Häm-freien Enzyms erreicht wird. Weiterhin zeigt eine Kombination aus sGC-Stimulator und Natriumnitroprussid (SNP), einem NO-Donor, keine synergistischen Effekt, d.h. die Wirkung von SNP wird nicht potenziert, wie dies bei über einem Häm-abhängigen Mechanismus wirkenden sGC-Stimulatoren zu erwarten wäre. Darüber hinaus wird die Wirkung des erfindungsgemäßen sGC-Stimulators durch den Häm-abhängigen Inhibitor der löslichen Guanylatcyclase ODQ nicht blockiert. Die Ergebnisse aus Tabelle 2 belegen somit den neuen Wirkmechanismus der erfindungsgemäßen Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), enthält sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Wirkstoff können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere den Verbindungen der allgemeinen Formel (I), auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der

gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30mg/kg Körpergewicht.

Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand von nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen näher dargestellt. Soweit nicht anderweitig angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozente.

13

Beispiele

Abkürzungen:

RT: Raumtemperatur

EE: Essigsäureethylester

BABA: n-Butylacetat/n-Butanol/Eisessig/Phosphatpuffer pH 6

(50:9:25.15; org. Phase)

Laufmittel für die Dünnschichtchromatographie:

T1 E1: Toluol - Essigsäureethylester (1:1)

T1 EtOH1: Toluol – Methanol (1:1)

C1 E1: Cyclohexan – Essigsäureethylester (1:1)

C1 E2: Cyclohexan – Essigsäureethylester (1:2)

Ausgangsverbindungen

Beispiele I-IV) Verbindungen der Formel VIII:

I.1. Methyl 4-{[(2-methoxyphenethyl)amino]methyl}benzoat

Eine Lösung von 9.23g (56.16 mmol) 2-Methoxyphenethylamin und 9.219 g (56.16 mmol) 4-Formylbenzoesäuremethylester in 35 ml Ethanol wird zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert,

wobei 17.5 g des Imins erhalten werden, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

17.5g (58.85 mmol) des Imins werden in 200 ml Methanol gelöst und portionsweise mit 4.45 g (117.7 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf Wasser geschüttet, mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum verbleibt das Produkt als Öl.

Ausbeute: 16.04g (91 % der Theorie).

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 2.70 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.90 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (s, 2H).

I.2. Methyl 4-{[(5-ethoxy-5-oxopentyl)(2-methoxyphenethyl)amino]methyl}benzoat

15.0 g (50.0 mmol) Methyl 4-{[(2-methoxyphenethyl)amino]methyl}benzoat aus Bsp. I.1., 11.52 g (55.0 mmol) 5-Bromvaleriansäureethylester, und 6.37 g (106.0 mmol) Natriumcarbonat werden in 30 ml Acetonitril gelöst und 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum zum größten Teil abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Man extrahiert mehrfach mit Essigester, wäscht die organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung und entfernt nach Trocknen über Magnesiumsulfat das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Blitzchromatographie an Kieselgel (0.04-0.063 nm) mit Cyclohexan/Essigester 4/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 17.77 g (80.4% der Theorie)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.13 (t, 3H), 1.45 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.40(d, 2H), 7.86 (d, 2H).

I. <u>Methyl-4-{[(2-hydroxyphenethyl)(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}ben-</u> <u>zoat</u>

Eine Lösung aus 3.00 g (7.02 mmol) Methyl 4-{[(5-ethoxy-5-oxopentyl)(2-methoxy-phenethyl)amino]methyl}benzoat aus Bsp. I.2 in 60 ml Methylenchlorid wird auf 0°C gekühlt und 23.16 ml (23.16 mmol) einer 1N Bortribromid-Lösung in Methylenchlorid zugetropft. Es wird eine Stunde bei 0°C nachgerührt. Nach Zusatz von 30 ml trockenem Methanol wird der Ansatz 1 Stunde auf 60 °C erhitzt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in einer Mischung aus 57 ml Ethylacetat und 3 ml Methanol aufgenommen und mit zehn prozentiger Natriumcarbonatlösung alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat/Methanol 9/1 mehrfach extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt durch Blitzchromatographie an Kieselgel (0.04-0.063 nm) mit Cyclohexan / Essigester 2/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 1.89 g (64.2 % der Theorie)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.46 (m, 4H), 2.23 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.01(m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.50 (s, 1H).

Auf gleiche Weise wurden erhalten:

II. Methyl 4-{[(5-ethoxy-5-oxopentyl)(2-hydroxybenzyl)amino]methyl}benzoat

Diese Verbindung kann ausgehend von 2-Methoxybenzylamin statt 2-Methoxyphenethylamin analog zu Beispiel I erhalten werden.

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.15 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.01 (q, 2H), 6.75 (t, 2H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 10.0 (br. s, 1H)

III. Methyl 4-{[(5-ethoxy-5-oxopentyl)(3-hydroxyphenethyl)amino]methyl}benzoat

Diese Verbindung kann ausgehend von 3-Methoxyphenethylamin statt 2-Methoxyphenethylamin analog zu Beispiel I erhalten werden.

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.46 (m, 4H), 2.23 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.01(m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.50 (s, 1H).

IV. Methyl 3-{[(5-ethoxy-5-oxopentyl)(2-hydroxyphenethyl)amino]methyl}benzoat

Diese Verbindung kann ausgehend von 3-Formylbenzoesäuremethylester statt 4-Formylbenzoesäuremethylester analog zu Beispiel I erhalten werden.

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.48 (m, 4H), 2.21(t, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.0- 7.7 (d, 8H), 9.50 (s, 1H).

Beispiel V - VIII) Verbindungen der Formel II:

V.1. Methyl 4-{[(2-hydroxyphenethyl)amino]methyl}benzoat

Zu 16.03 g (53.561 mmol) Methyl 4-{[(2-methoxyphenethyl)amino]methyl} benzoat aus Bsp. I.1 in 100 ml Methylenchlorid werden bei 0°C 176.8 ml (176.8 mmol) einer 1N Bortribromid-Lösung in Methylenchlorid getropft. Nach einer Stunde Rühren bei 0°C werden 150 ml Methanol zugesetzt und die Lösung 4 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in einem Gemisch von 190 ml Essigester und 10 ml Methanol aufgenommen. Man stellt mit 10 prozentiger Natriumcarbonat Lösung basisch und extrahiert mit Ethylacetat/Methanol 9/1. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel ((0.04-0.063 nm) mit Methylenchlorid/Methanol 100/2 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 6.80 g (42.9 % der Theorie.)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 2.73 (s, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.7 (m, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

V.2. Methyl 4-{[(tert-butoxycarbonyl)(2-hydroxyphenethyl)amino]methyl}benzoat

6.80 g (23.82 mmol) Methyl 4-{[(2-methoxyphenethyl)amino]methyl}benzoat aus Bsp. V.1. werden in 25 ml Methylenchlorid vorgelegt, und eine Lösung von 5.46 g (25.02 mmol) Pyrrokohlensäureester-tert.-butylester in 25 ml Methylenchlorid wird bei 0°C zugetropft. Nach 18 Stunden Rühren bei 22 °C wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Ausbeute: 9.56 g (99 % der Theorie)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.32 (s, 9H), 2.70 (t, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.6-6.8 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

V.3. Methyl-4-[((tert-butoxycarbonyl){2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenethyl}amino)-methyl]benzoat

WO 01/19780

1.78 g (4.63 mmol) Methyl 4-{[(tert-butoxycarbonyl)(2-hydroxyphenethyl)amino]-methyl}benzoat aus Bsp. V.2, 1.05 g (4.63 mmol) 5-Phenyl-1-brompentan und 0.77 g (5.55 mmol) Kaliumcarbonat werden in 15 ml Acetonitril 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben, mit Ethylacetat extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum addestilliert. Man erhält einen Feststoff, der ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

Ausbeute: 2.42 g (88.8 % der Theorie.)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.32 (s, 9H), 1.55 (m, 4H), 1.65(m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 9H), 7.94 (d, 2H)

V. Methyl 4-[({2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]benzoat

2.42 g (4.54 mmol) Methyl 4-[((tert-butoxycarbonyl){2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]benzoat aus Bsp. V.3 werden in ein Gemisch aus 4 ml Trifluoressigsäure und 12 ml Methylenchlorid eingetragen und 18 Stunden bei 22 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und das Produkt mit Ethylacetat mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit 2N Natronlauge gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 8.25 g (77 % der Theorie.)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.40 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)

Auf gleiche Weise wurden erhalten:

VI. Methyl 4-({[2-(heptyloxy)phenethyl]amino}methyl)benzoat

Diese Verbindung kann ausgehend von Heptylbromid statt 5-Phenyl-1-brompentan analog zu Beispiel V erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ = 0.85 (t, 3H), 1.2-1.4 (m, 8H), 1.65 (m, 2H), 2.70 (s, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 6.7-6.9 (m, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H).

WO 01/19780

VII. Methyl 4-({[2-([1,1'-biphenyl]-4-ylmethoxy)phenethyl]amino}methyl)benzoat

Diese Verbindung kann ausgehend von 4-Phenylbenzylbromid statt 5-Phenyl-1brompentan analog zu Beispiel V erhalten werden.

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 2.75 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.7-7.6 (m, 15 H), 7.85 (d, 2H)

VIII. Methyl 4-[({2-[(4-bromobenzyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]benzoat

Diese Verbindung kann ausgehend von 4-Brombenzylbromid statt 5-Phenyl-1brompentan analog zu Beispiel V erhalten werden.

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 2.75 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.7-7.6 (m, 10 H), 7.85 (d, 2H)

IX. Methyl 4-{[{2-[4-(ethoxycarbonyl)phenoxy]ethyl}(2-hydroxyphenethyl)amino]methyl benzoat

250 mg (0.88 mmol) Methyl-4-{[(2-hydroxyphenethyl)amino]methyl}benzoat aus Beispiel V.1., 311 mg (1.14 mmol) 4-(2-Bromoethoxy)benzoesäureethylester (Eastman Kodak CO, US-279082), und 250 mg (2.37 mmol) Natriumcarbonat werden in 3 ml Acetonitril gelöst und 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wird an Kieselgel (0.04-0.063 nm) mit Cyclohexan/Essigester 9/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 274 mg (65.5% der Theorie)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.13 (t, 3H), 2.80-3.05 (m, 6H), 3.80-4.35 (m, 9H), 6.70-8.00 (m, 12H), 11.40 (bs, 1H).

X: Methyl-4-({(5-ethoxy-5-oxopentyl)[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino}methyl)benzoat

WO 01/19780

Diese Verbindung wurde analog zu Bsp. IX hergestellt mit der Ausnahme, dass Bromvaleriansäureethylester statt 4-(2-Bromoethoxy)benzoesäureethylester als Alkylierungsmittel verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl3): 1.20 (t, 3H), 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.40 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 12.1 (bs, 1H)

XI: Methyl-2-brom-4-({(5-ethoxy-5-oxopentyl)[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino} methyl)benzoat

Diese Verbindung wurde analog zu Bsp. IX hergestellt mit der Ausnahme, dass Bromvaleriansäureethylester statt 4-(2-Bromoethoxy)benzoesäureethylester als Alkylierungsmittel verwendet und mit Methyl-2-brom-4-{[(2-hydroxyphenyl)-ethyl]amino}methyl)benzoat (erhalten aus 2-Methoxyphenethylamin und 3-Brom-4-formylbenzoesäureethylester analog Bsp. V.1 [3-Brom-4-formylbenzoesäureethylester ist aus 2-Bromoterephthalsäurediethylester über Reduktion mit 1 eq. Lithiumaluminiumchlorid und Oxidierung des erhaltenen Alkohols mit Mangandioxid darstellbar] umgesetzt wurde.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.20 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 11.70 (bs, 1H).

XII: Methyl-4-({(5-methoxy-5-oxopentyl)[2-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)ethyl]amino} methyl)benzoat

XII.1. 5-Fluor-2-methoxybenzaldehyd

20,0 g (0,143 mol) 5-Fluor-2-hydroxybenzaldehyd werden in 250 ml Acetonitril gelöst. 81,04 g (0,57 mol) Iodmethan und 39,5 (285 mol) Kaliumcarbonat werden zugegeben, und die Suspension wird 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird filtriert und die Mutterlauge mit Essigsäureethylester verdünnt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 20,0 g (90,9% d.Th.)

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): 3.90 (s, 3H), 6.90 (dd, J = 10 Hz, J = 5 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 10 Hz, J = 4 Hz, 1H), 10.40 (d, J = 4 Hz, 1H)

XII.2. (5-Fluor-2-methoxyphenyl)methanol

20,0 g (0,13 mol) 5-Fluor-2-methoxybenzaldehyd werden in 205 ml Methanol gelöst. Unter Argon werden 2,45 g (54,9 mol) Natriumborhydrid in kleinen Portionen zugegeben. Die Lösung wird 4 Stunden bei RT gerührt. Die Lösung wird eingeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und 30 min. gerührt. Die wässrige Phase

WO 01/19780

wird mit Essigester extrahiert und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 19,0 g (93,8% d.Th.)

 1 H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): 3.80 (s, 3H), 4.60 (d, J = 7 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 14

Hz, J = 6 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 6 Hz, J = 4 Hz, 1H)

XII.3. 2-(Chlormethyl)-4-fluor-1-methoxybenzol

19,0 g (0,12 mol) (5-Fluor-2-methoxyphenyl)methanol werden in 105 ml Dichlormethan gelöst. Ein Tropfen DMF wird zugegeben, und anschliessend werden 26,6 ml (0,37 mol) Thionylchlorid langsam zugegeben. Die Lösung wird 2 Stunden bei RT gerührt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, unter Kühlung mit Wasser versetzt, anschliessend mit gesättiger Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 18,0 g (84,5% d.Th.)

 1 H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): 3.85 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 6.80 (dd, J = 14 Hz, J = 6 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 6 Hz, J = 4 Hz, 1H)

18,0 g (0,103 mol) 2-(Chloromethyl)-4-fluor-1-methoxybenzol werden in DMF:Wasser (5:1) gelöst, und 30,3 g (0,62 mol) Natriumcyanid und eine Spatelspitze Kaliumiodid werden zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei 120°C gerührt. Anschliessend wird die Lösung auf RT abkühlen gelassen, Wasser wird zugegeben und die Lösung mit Essigsäureethylester extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird über Silicagel mit Cyclohexan:Essigester (7:3) als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 14,5 g (85,2% d.Th.)

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.80 (dd, J = 14 Hz, J = 6

Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 6 Hz, J = 4 Hz, 1H)

XII.5. 2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethylamin

17,6 g (132 mmol) Aluminiumtrichlorid werden in THF unter Argon gelöst und auf 0°C abgekühlt. 87 ml Lithiumaluminiumhydridlösung (1M in THF) werden langsam zugetropft. Eine Lösung von 14,5 g (87,8 mmol) (5-Fluor-2-methoxyphenyl)-acetonitril in 100 mL wird langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 2 Stunden bei RT gerührt. Anschliessend wird bei 0°C Eis/Wasser zugegeben, mit Natriumhydroxydlösung alkalisch gestellt, mit Essigester extrahiert, getrocknet und einrotiert.

Ausbeute: 10,2 g (68,7% d.Th.)

WO 01/19780

 1 H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): 1.30 (bs, 2H), 2.70 (t, J = 6Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6Hz,

2H), 3.80 (s, 3H), 6.70-6.90 (m, 3H)

XII.6. 4-({[2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethyl]imino}methyl)benzoesäuremethylester

9,00 g (53 mmol) 2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethylamin und 8,73 g (53 mmol) 4-Formylbenzoesäuremethylester werden in 450 ml Ethanol gelöst, unter Rückfluss 2 Stunden erhitzt und anschliessend die Lösungsmittel im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 17,0 g (100% d.Th.)

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): 3.00 (t, J = 6Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.70-6.90 (m, 3H), 7.75 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.20 (s, 1H)

 $XII.7.\ 4-(\{[2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethyl]amino\} methyl) benzoes \"{a}uremethylester$

5,30 g (16,8 mmol) 4-({[2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethyl]imino}methyl)benzoe-säuremethylester werden in 48,4 ml Methanol gelöst, und 1,27 g (33,6 mmol) Natriumborhydrid werden zugegeben. Die Lösung wird 2 Stunden bei RT gerührt, anschliessend wird Wasser zugegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische

Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit verdünnter HCl extrahiert. Die wässrige Phase wird alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 4,79 g (89,8% d.Th.)

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): 3.00 (bs, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.10 (bs,

2H), 6.70 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 10.20 (bs, 1H)

XII.8. 4-({(5-Ethoxy-5-oxopentyl)[2-(5-fluor-2-methoxyphenyl)ethyl]amino}-methyl)benzesäuremethylester

4,70 g (14,8 mmol) 4-({[2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethyl]amino}methyl)benzoesäuremethylester werden unter Argon in 25 ml Acetonitril gelöst. 3,25 g (15,6 mmol) Bromvaleriansäureethylester, 7,24 g (22,2 mmol) Caesiumcarbonat und eine Spatelspitze Kaliumiodid werden zugegeben und die Suspension wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Feststoff wird abfiltriert, die Lösung eingeengt und der Rückstand wird über Silicagel (Cyclohexan:Essigester (4:1)) chromatographiert.

Ausbeute: 3,8 g (57,6% d.Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.20 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.30 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)

XII: 4-({(5-Methoxy-5-oxopentyl)[2-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)ethyl]amino}-methyl)benzoesäuremethylester

2,6 g (5,84 mmol) 4-({(5-Ethoxy-5-oxopentyl)[2-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-ethyl]amino}methyl)benzesäuremethylester werden in 50 ml Dichlormethan gelöst, auf 0°C abgekühlt, und 19,3 ml (19,3 mmol) einer 1N Lösung Bortribromid in Dichlormethan wird zugetropft. Die Lösung wird eine Stunde bei 0°C gerührt. 50 mL Methanol werden langsam bei 0°C zugetropft und die Reaktionmischung wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wird abgekühlt und die Lösungsmittel werden unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit Natriumcarbonat gewaschen, die wässrige Phase wird dreimal mit Essigester extrahiert und die vereigneten organischen Phasen werden mit gesättiger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird über Silicagel (Cyclohexan:Essigester (5:1) bis Essigester:Methanol (9:1)) chromatographiert.

Ausbeute: 840 mg (34,5% d. Th.)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.60 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.65 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 11.90 (bs, 1H)

XIII: Tert-butyl-4-({[2-(2-{[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}methyl)benzoat

Diese Verbindung wurde analog zu Bsp. I.1 aus 2-(2-{[4-(2-Phenylethyl)benzyl]-oxy}phenyl)ethylamin und 4-Formylbenzoesäuretertbutylester hergestellt.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 1.50 (s, 9H), 2.60 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.10-7.40 (m, 13H), 7.80 (d, 2H)

XIV: 4'-(Trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl-4-Carbaldehyd

1 g (4.45 mmol) 1-Brom-4-(trifluoromethyl)benzol und 0.73 g (4.9 mmol) 4-Formylbenzoesäure werden in 30 mL Dimethoxyethan zusammengegeben und mit 15 ml 1M Natriumcarbonatlösung versetzt. Nach Zugabe von 110 mg Tetrakis-(triphenylphosphin)palladium(II) wird 18 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Reaktionslösung wird abgekühlt, Dichlormethan und Wasser wird zugegeben, die Mischung über Extrelut filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Ausbeute: 87%

1H-NMR (400 MHz, CDCl3): 7.70 (m, 6H), 8.00 (d, 2H), 10.00 (s, 1H).

XV: [4'-(Trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]methanol

970 mg (3.88 mmol) des Aldehyds XIV werden in Methanol gelöst und 150 mg (3.88 mmol) Natriumhydrid werden zugegeben, 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, eingeengt und Wasser zugegeben. Es wird 30 min gerührt und der Feststoff abfiltriert.

Ausbeute: 90%

1H-NMR (400 MHz, CDCl3): 1.75 (t, 1H), 4.80 (d, 2H), 7.40-7.90 (m, 8H).

XVI: 4-(Chloromethyl)-4'-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl

883 mg (3.49 mmol) des Alkohols XV werden in Dichlormethan gelöst, 2.5 mL (35 mmol) POCl₃ werden zugegeben und die Lösung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 85%

Eine Mischung aus 2.92 g (23.49 mmol) 2-Hydroxybenzylakohol, 5.00 g (24.67 mmol) 4-Phenylbenzylchlorid und 3.41 g (24.67 mmol) Kaliumcarbonat in 60 ml Aceton wurden über Nacht rückfließend erhitzt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert. Der Rückstand wurde in 1 N NaOH aufgenommen, und man extrahierte mit Ethylacetat. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 10:1).

Ausbeute: 4.27 g (62.7%)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.26 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.88 – 7.02 (m, 2H), 7.18 – 7.66 (m, 11H).

Analog wurden hergestellt:

		A	-L1-1-1-D
		Aus-	physikalische Daten:
		beute	¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
			[min])
XVIIb		86.4	¹ H NMR (300 MHz,
(aus 5-	ОН		CDCl ₃): $\delta = 1.43 - 1.58$
Brom-	Ó		(m, 2H), 1.62 – 1.77 (m,
pentyl-			2H), 1.77 – 1.93 (m,
benzol)			2H), 2.28 (bs, 1H), 2.64

Γ 1		Aus-	physikalische Daten:
		beute	H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
			[min])
			(t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.00
			(t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.66
			(s, 2H), 6.80 – 6.97 (m,
			2H), 7.10 – 7.34 (m,
			7H).
XVIIc		90.2	¹ H NMR (300 MHz,
(aus 4-	ОН		CDC13): $\delta = 1.14 - 2.59$
Cyclo-	· · · · ·		(m, 12H), 4.71 (s, 2H),
hexyl-			5.07 (s, 2H), 6.80 – 7.39
benzyl-			(m, 8H).
chlorid)			
XVIId		56.2	¹ H NMR (400 MHz,
(aus 4-	ОН		CDCl ₃): $\delta = 2.30$ (t, $J =$
Phenyl-			6.1 Hz, 1H), 2.93 (s,
ethyl-			4H), 4.72 (d, $J = 6.1$ Hz,
benzyl-			2H), 5.08 (s, 2H), 6.91
chlorid)			- 6.99 (m, 2H), 7.14 -
			7.35 (m, 11H).

XVIIIa: [2-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]acetonitril

Zu einer Lösung von 6.49 ml (88.99 mmol) Thionylchlorid in 150 ml Benzol wurde eine Lösung von 15.20 g (52.35 mmol) XVIIa in 300 ml Benzol zugetropft. Die Lösung wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Man entfernte das Lösungsmittel und nahm den Rückstand in 350 ml DMF auf. Man gab 25.65 g (523.48 mmol) NaCN zu und erwärmte 16 h unter Rückfluss. Nachdem die Mischung sich auf Raumtemperatur abgekühlt hatte, versetzte man mit Wasser und saugte den Niederschlag ab.

Ausbeute: 13.6 g (81.5 %)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.74 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.93 – 7.03 (m, 2H), 7.21 – 7.67 (m, 11H).

Analog wurden hergestellt:

		Aus-	physikalische Daten:
		beute	¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
			[min])
XVIIIb		47.1	¹ H NMR (400 MHz,
(aus	CN		CDCl ₃): $\delta = 1.17 - 1.95$
XVIIc)	ρò		(m, 10H), 2.43 – 2.60
			(m,1H), 3.72 (s, 2H),
			5.07 (s, 2H), 6.89 – 7.02
			(m, 2H), 7.18 – 7.41 (m,
	\bigvee		6H).
XVIIIc		75.0	¹ H NMR (400 MHz,
(aus	CN		CDCl ₃): $\delta = 2.93$ (s,
XVIId)			4H), 3.71 (s, 2H), 5.08
			(s, 2H), 6.89 – 7.03 (m,
			2H), 7.12 - 7.43 (m,
			11H).

XIXa: 2-[2-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]ethanamin hydrochlorid

Zu einer Lösung von 52.93 ml (52.93 mmol) BH₃·THF (1 M in THF) wurde eine Lösung von 7.90 g (26.39 mmol) XVIIIa in 80 ml THF zugetroft. Die Lösung wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem die Lösung sich auf Raumtemperatur abgekühlt

hatte versetzte man sehr vorsichtig mit 150 ml 6 M Salzsäure und rührte die Mischung 16 h bei Raumtemperatur. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 6.72 g (74.9 %)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.89 - 3.01$ (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 6.85 - 7.78 (m, 13H), 7.99 (bs, 3H).

Analog wurden hergestellt:

		,	
		Aus-	physikalische Daten:
		beute	¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
			[min])
XIXb		70.3	¹ H NMR (400 MHz,
(aus	NH ₂		DMSO-d ₆): $\delta = 1.09$ –
XVIIIb)	Cl~H		1.46 (m, 6H), 1.57 –
			1.85 (m, 5H), 2.75 –
			2.95 (m, 2H), 2.96 –
			3.05 (m, 2H), 5.09 (s,
	\bigvee		2H), 6.77 – 7.44 (m,
			8H), 7.77 (bs, 3H).
XIXc		83.1	¹ H NMR (300 MHz,
(aus	NH ₂		DMSO- d_6): $\delta = 2.69 -$
XVIIIc)	нсі		3.06 (m, 8H), 5.10 (s,
			2H), 6.83 – 7.42 (m,
			13H), 7.95 (bs, 3H).

XXa: tert-Butyl 5-({2-[2-(1,1'-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]-ethyl}amino)pentanoat

Zu einer Lösung von 3.00 g (8.83 mmol) XVIIIa in 50 ml DMF wurden 13.40 g (132.40 mmol) Triethylamin und 1.05 g (4.41 mmol) Bromvaleriansäure-tert.-butylester gegeben. Man rührte 16 h bei Raumtemperatur und kontrollierte die Reaktion per Dünnschichtchromatographie. Die Lösung wurde mit Wasser versetzt und man extrahierte mit Ethylacetat/Cyclohexan 1:1. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 20:1).

Ausbeute: 0.85 g (41.9 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.31 – 1.54 (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 2.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 – 2.91 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 6.82 – 7.75 (m, 13H).

Analog wurden hergestellt:

	T		
		Aus-	physikalische Daten:
		beute	¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
			[min])
XXb		68.5	¹ H NMR (400 MHz,
(aus			CDCl ₃): $\delta = 1.16 - 1.95$
XIXb)	O H		(m, 21H), 2.19 (t, J 0
			7.3 Hz, 2H), 2.43 – 2.66
			(m, 4H), 2.76 – 3.00 (m,
	I I		6H), 5.03 (s, 2H), 6.82
			– 7.42 (m, 8H).
XXc		90.4	LC/MS: 4.04 min [488
(aus	The state of the s		(M+H)].
XIXc)	ſ°		-
	J		
			

XXI: 4-{[{2-[2-({4-[2-(4-{[Tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)ethyl]benzyl}oxy}phenyl]ethyl}(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoesäuremethylester

166 mg (0,403 mmol) 4-({(5-Ethoxy-5-oxopentyl)[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino} methyl)benzoesäuremethylester und 160 mg (0,443 mmol) t-Butyl(4-{2-[4-(chlormethyl)phenyl]ethyl}phenoxy)dimethylsilan (hergestellt aus 4-{[t-Butyl-(dimethyl)silyl]oxy}benzaldehyd und [4-(Methoxycarbonyl)benzyl](triphenyl)-phosphoniumchlorid über eine Wittigreaktion, anschliessende Hydrierung der Doppelbindung, Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und Chlorierung analog XVI) werden in 6 ml Acetonitril gelöst. 263 mg (0,81mmol) Cäsiumcarbonat und eine Spatelspitze Kaliumiodid werden zugegeben, und die Mischung wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird filtriert, eingeengt und der Rückstand wird über Silicagel Cyclohexan: Essigester = 5:1 chromatographiert.

Ausbeute: 27 mg (9,1% d. Th.)

LC/MS: 738 (M+1), Rt=3.76

Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*150 mm; Eluent: Acetonitril + 0,6 g 30%ig

HCl/11 H₂O; Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,6 ml/min;

Detektor: UV 210 nm

Synthesebeispiele

Beispiel 1: Methyl-4-{[{2-[(2-chlorobenzyl)oxy]phenethyl}(5-methoxy-5-oxopentyl)-amino]methyl}benzoat (über Verfahren D)

193.2 mg (0.484 mmol) Methyl 4-{[(2-hydroxyphenethyl)amino]methyl}benzoat aus Bsp. I, 77.9 mg (0.484 mmol) 2-Chlorbenzylchlorid und 80.2 mg (0.580 mmol) Kaliumcarbonat werden in 2.0 ml Acetonitril 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird auf Wasser geschüttet und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt durch Blitzchromatographie an Kieselgel (0.04-0.063 nm) mit Cyclohexan/Essigester 2/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 245.2 mg (83.5 % der Theorie)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.40 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.40 (dd, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 6.9-7.5 (m, 10H), 7.82 (d, 2H).



Beispiel 2: 4-[((4-carboxybutyl){2-[(2-chlorobenzyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]benzoesäure (über Verfahren E)

124.8 mg (0.238 mmol) Methyl-4-{[{2-[(2-chlorobenzyl)oxy]phenethyl}(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoat aus Bsp. 1 werden in 0.3 ml Methanol und 0.17 ml Wasser vorgelegt und mit 0.2 ml einer 40 prozentigen Natriumhydroxidlösung versetzt. Es wird eine Stunde bei 60°C gerührt, abgekühlt und das Methanol im Vakuum abdestilliert. Die wässrige Phase wird durch Zugabe eines Citronensäure-/Natronlaugepuffers auf pH 4 gestellt und der entstandene Niederschlag abgetrennt. Durch Verrühren in kochendem Cyclohexan erhält man feinkristallines Produkt.

Ausbeute: 65.70 mg (54.4 % der Theorie)

¹H NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.35 (br.m 4H), 1.98 (br. m, 2H), 2.37 (m (2H), 2.58 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.8-7.6 (m, 10H), 7.75 (d, 2H), 13.5 (br.s, 1H).

Beispiel 3: Methyl-4-[((5-ethoxy-3,3-dimethyl-2,5-dioxopentyl){2-[(5-phenylpent-yl)oxy]phenethyl}amino)methyl]benzoat (über Verfahren A)

200.0 mg (0.463 mmol) Methyl 4-[({2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenethyl}amino)-methyl]benzoat aus Bsp. V, 116.4 mg (0.463 mmol) 5-Brom-3,3-dimethyllaevulin-säureethylester und 58.9 mg (0.56 mmol) Natriumcarbonat werden in 1 ml Acetonitril 18 Stunden auf 60 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand auf Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (0.04-0.063 nm) mit Cycolhexan/Ethylacetat 10/1 gereinigt.

Ausbeute:163.1 mg (58.5 % der Theorie)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.09 (s, 6H), 1.10 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.96 (q, 2H), 6.7-6.9 (m, 2H), 7.0-7.3 (m, 7H), 7.40 (d, 2H), 7.85 (d, 2H).

<u>Beispiel 4: Methyl 4-{[{2-[(4-bromobenzyl)oxy]phenethyl}{(5-ethoxy-5-oxopentyl)}</u> <u>amino]methyl}benzoat (über Verfahren D)</u>

5.00 g (11.0 mmol) Methyl 4-[({2-[(4-bromobenzyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]-benzoat aus Bsp. VIII, 2.30 g (11.0 mmol) 5-Bromvaleriansäureethylester und 1.109 g (13.21 mmol) Natriumhydrogencarbonat werden in 30 ml Acetonitril 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natrium-chloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel

im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 100/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 5.69 g (88.1 % der Theorie)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.1 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 2.15 (t, 3H), 2.4 (t, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.0(q, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.85 (t, 2H), 7.0-7.2 (m, 8H), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d, 2H)

Beispiel 5: Methyl4-{[{2-[(4'-chloro[1,1'-biphenyl]-4-yl)methoxy]phenethyl}{5-ethoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoat (über Verfahren F)

300.0 mg (0.51 mmol) Methyl-4-{[{2-[(4-bromobenzyl)oxy]phenethyl}(5-ethoxy-5-oxopentyl) amino]methyl}benzoat aus Bsp. 4 werden in 3 ml Dimethoxyethan vorgelegt und nacheinander mit 101.7 mg (0.62 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure und 0.57 ml 2M Natriumcarbonatlösung versetzt. Nach Zugabe von 10.0 mg Dichlorobis-(triphenylphosphine)palladium(II) wird 18 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Die Reaktionslösung wird abgekühlt, mit 20 ml Ethylacetat versetzt und nacheinander mit 5 prozentiger Natriumhydrogenphosphatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat=10:1 als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 240.5 mg (74.3 % der Theorie)

 1 H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ= 1.10 (t, 3H), 1.43 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.97 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.13 (dd, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.5-7.7 (m, 8H), 7.83 (d, 2H).

<u>Beispiel 6: Methyl-4-({(5-methoxy-5-oxopentyl)[2-({4-[(E)-2-phenylethenyl]benzyl}-oxy)phenethyl] amino}methyl)benzoat (über Verfahren D)</u>

1.0 g (2.50 mmol) Methyl-4-{[(2-hydroxyphenethyl)-(5-methoxy-5-oxopentyl)-amino]methyl} benzoat aus Bsp. I, 0.687 g (3.00 mmol) 4-(Chlormethyl)stilben und 0.520 g (3.75 mmol) Kaliumcarbonat werden in 10.0 ml Acetonitril 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum addestilliert. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 4/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 1.32 g (79.9 % der Theorie)

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.4-1.6 (m, 4H), 2.17 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.75 (m, 2H, 3.55 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.7-7.4 (m, 11H), 7.55 (t, 4H), 7.85 (d, 2H).

<u>Beispiel 7: Methyl 4-[((5-methoxy-5-oxopentyl){2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]-</u> phenethyl}amino)methyl]benzoat (\(\bar{u}\)ber \(Verfahren G)\)

781.8 mg (1.34 mmol) Methyl-4-({(5-methoxy-5-oxopentyl)[2-({4-[(E)-2-phenyl-ethenyl] benzyl}oxy)phenethyl]amino}methyl)benzoat aus Bsp. 6 und 80.0 mg 10% Palladium auf Aktivkohle werden in 10 ml Ethylacetat unter Atmosphärendruck hydriert. Nach 1 Stunde ist die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/ Ethylacetat=10:1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 309 mg (38.9 % der Theorie)

¹H -NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.42 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.85 (s, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.8-7.4 (m, 15H), 7.85 (d, 2H).

<u>Beispiel 8: 4-[((4Carboxybutyl)-{2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl}amino)-</u> <u>methyl]benzoesäure Hydrochlorid (über Verfahren E)</u>

262.60 mg (0.442 mmol) Methyl 4-[((5-methoxy-5-oxopentyl){2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]benzoat aus Bsp. 7 werden in 2 ml Dioxan vorgelegt, mit 0.2 ml 45 prozentiger NaOH versetzt und 18 Stunden auf 60°C erhitzt. Das Dioxan wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit 2N HCl auf pH 4 gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. 50 mg des Produkts werden in 2ml Methylenchlorid und 1ml Methanol gelöst, mit 1ml einer 4N Lösung von HCl in Dioxan vesetzt und 1h bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Ether/Petrolether verührt.

Ausbeute: 34.0 mg (56.2 % der Theorie) weiße Kristalle

¹H -NMR (300 MHz, d⁴-Methanol): δ = 1.52 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.90 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.8-7.3 (m, 13H), 7.55 (d, 2H), 8.05 (d, 2H).

<u>Beispiel 8a: 4-[((4Carboxybutyl)-{2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl}amino)-</u> <u>methyl]benzoesäure</u>

Die freie Carbonsäure wurde auf gleichem Weg, aber ohne den letzten Schritt der Umsetzung mit HCl hergestellt:

 1 H -NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ= 1.45 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.30-3.60 (m), 5.08 (s, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.00-7.50 (m, 13H), 12.5 (bs).

Auf analoge Weise können folgende Verbindungen hergestellt werden:

		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl)1) oder LC/MS
		(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
9		2.40(dd), 2.57(m),
(aus I und 5-	, in	2.72(m), 3.53(s),
Phenylpentyl-		3.60(s), 3.82(s), 3.82(s)
1-bromid	8	
über Verfahren		
D)		
10		2.41(dd), 2.59(m),
(aus I und 4-		2.73(m), 3.54(s),
Phenylbutyl-1-	S S COH,	3.63(s), 3.84(s), 3.83(s)
bromid über		
Verfahren D)	ĊH,	
11		
(aus 9 über) OH	
Verfahren E)		2.45(dd), 2.55(m),
	ОРОН	2.68(m), 3.62(s),
		3.85(t), 12.3(br.s)
ļ		

Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/M3 (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
(aus 10 über Verfahren E)	OH OH	2.43(dd), 2.57(m), 2.66(m), 3.64(s), 3.87(t), 12.3(br.s)
(aus III und 4- (Chlormethyl)- stilben über Verfahren D)		592 (M+1), Rt=4.23
14 (aus I und Allylbromid über Verfahren D)	H ₂ C O ₄	2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 3.89(d)
15 (aus 14 über Verfahren E)	H,C OH	2.44(dd), 2.56(m), 2.65(m), 3.65(s), 3.87(d), 12.3(br.s)
16 (aus I und 4- (Chlormethyl)- biphenyl über Verfahren D)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 5.08(s)

Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
17 (aus I und 4- (4'-Chlor)- phenoxy- benzylchlorid über Verfahren D)	£, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0,	2.42(dd), 2.59(m), 2.73(m), 3.54(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)
18 (aus I und 4- Ethylbenzyl- chlorid über Verfahren D)	CH, O	2.41(dd), 2.55(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.08(s)
19 (aus I und 4-t- Butylbenzyl- chlorid über Verfahren D)	discontinuos discontinuo di discontinuo di disc	2.39(dd), 2.59(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)



Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
20	ÇH,	
(aus I und 4-	O OH,	
Chlorbenzyl-		
chlorid über		2.40(dd), 2.55(m),
Verfahren D)	a	2.74(m), 3.52(s),
		3.55(s), 3.75(s), 5.05(s)
		3.33(3), 3.73(3), 3.03(3)
21	рц	
(aus I und 4-		
Phenylmethyl-		2.44(dd), 2.58(m),
oxybenzyl-		2.69(m), 3.55(s),
chlorid über		3.64(s), 3.83(s), 5.06(s)
Verfahren D)		
22	0. 20 . CH.	
(aus I und 4-	Ĭ.	2.39(dd), 2.59(m),
Methoxy-	W Z °	2.70(m), 3.55(s),
benzylchlorid		3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)
über Verfahren) or,	
D)		

		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS
Delopier	2.1	(Masse/ Retentionszeit
:		[min]) ²⁾
	р ,	[]
23	o o ch	
(aus I und 3-		
Trifluor-	F F	2.42(dd), 2.59(m),
methylbenzyl-		2.73(m), 3.54(s),
chlorid über		3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)
Verfahren D)		
24	О.О. СН	
(aus I und 4-		
Allylbenzyl-		2.41(dd), 2.55(m),
chlorid über		2.70(m), 3.55(s),
Verfahren D)	CH ₂	3.62(s), 3.84(s), 5.08(s)
25	он, 1	
(aus I und 3-		
Brom-1-propin		
über Verfahren		2.40(dd), 2.57(m),
D)	\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	2.72(m), 3.53(s),
		3.60(s), 3.82(s), 3.91(d)
26		
(aus I und 4-		•
Methylbenzyl-	The state of the s	2.40(dd), 2.57(m),
chlorid über		2.72(m), 3.53(s),
Verfahren D)	or, or,	3.60(s), 3.82(s), 5.08(s)

	T	
		physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS
		(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
	HO 94	2.37(dd), 2.58(m),
27		2.72(m), 3.61(s),
(aus 16 über		5.12(s), 12.3(br.s)
Verfahren E)	Joly *	
	но Со Он	2.43(dd), 2.61(m),
28		2.75(m), 3.61(s),
(aus 17 über		5.03(s), 12.3(br.s)
Verfahren E)		
29	но он	2.40(dd), 2.62(m),
(aus 18 über		2.72(m), 3.63(s),
Verfahren E)		5.05(s), 12.3(br.s)
	J. Orio	
	но он	2.37(dd), 2.58(m),
30		2.72(m), 3.61(s),
(aus 19 über	N 49 04	5.12(s), 12.3(br.s)
Verfahren E)	J. O'CH,	

Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
31 (aus 20 über Verfahren E)	YO CO	2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
32 (aus 21 über Verfahren E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
33 (aus 6 über Verfahren E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)
34 (aus 22 über Verfahren E)	HO CO CO	2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)

		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS
		(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
	но он	2.37(dd), 2.58(m),
35		2.72(m), 3.61(s), 5.12(s)
(aus 23 über		
Verfahren E)	ÇF,	
	₽ J. S.	2.43(dd), 2.61(m),
36		2.75(m), 3.61(s),
(aus 24 über	\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	5.03(s), 12.3(br.s)
Verfahren E)	O. COH,	
-	HO PO OH	2.44(dd), 2.56(m),
37		2.65(m), 3.65(s),
(aus 25 über		3.90(d), 12.3(br.s)
Verfahren E)	Ϊ,	
	OH OH	
	~	2.27(44) 2.59()
20		2.37(dd), 2.58(m),
38		2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(hr s)
(aus 26 über		5.12(s), 12.3(br.s)
Verfahren E)	Or OH	
L		

		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS
		(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
39		1.00-1.20 (m), 1.30-
(aus V und 6-		1.60 (m), 2.20 (t), 2.30-
Bromhexan-		2.70 (m), 3.60 (s), 3.80
säureethylester		(m), 4.00 (q), 6.80 (m),
über Verfahren	€ b _s	7.00-7.30 (m), 7.40 (d),
A)		7.90 (d)
		1.22 (m), 1.40 (m), 1.60
40	, on	(m), 2.15 (t), 2.40-2.60
(aus 39 über	\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	(m), 2.70 (m), 3.65 (s),
Verfahren E)	√ • √	3.86 (t), 6.75-6.9 (m),
	ÓН	7.0-7.3 (m), 7.35 (d),
		7.90 (d), 12.30 (bs).
41		546 (M+1), Rt=4.01
(aus V und 4-		
Brombutan-		
säureethylester	ا م	
über Verfahren	64	
A)	-	
42	\bigcap	544 (M+1), Rt=4.12
(aus V und 4-		
Brom-2-buten-		
säureethylester		
über Verfahren		
A)		

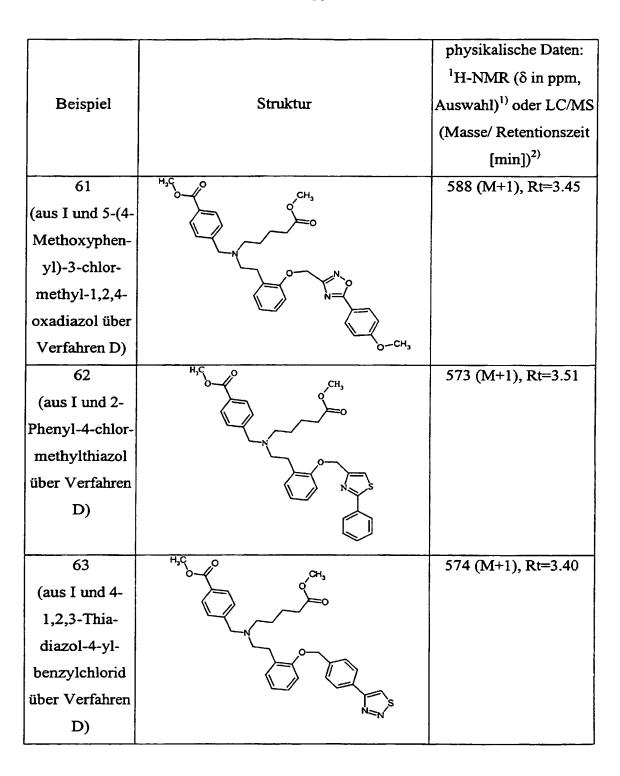
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl)1) oder LC/MS
!		(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
43		518(M+1), Rt=4.27
(aus V und 3-		
Brompropan-		
säuremethyl-		
ester über Ver-		
fahren A)		
44		518(M+1), Rt=4.25
(aus V und 2-	J Doog	
(3-Brom-	, i	
propyl)malon-	o Prog	
säurediethyl-		
ester über Ver-		
fahren A)	· 	
45		575(M+1), Rt=4.34
(aus V und N-		
Ethoxycarbon-	TO COM	
ylmethyl)-2-		
chloracetamid		
über Verfahren	H,c'	
A)		

	physikalische Daten:
	¹ H-NMR (δ in ppm,
Struktur	Auswahl)1) oder LC/MS
	(Masse/ Retentionszeit
	[min]) ²⁾
	1.35 (m), 1.60 (m), 2.45
	(s), 2.60 (m), 2.75 (m),
	3.15 (s), 3.75 (s), 3.85
OH OH	(t), 6.7-6.9 (m), 7.0-7.1
	(m), 7.3 (d), 7.45 (d),
, no	7.85 (d)
	1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4
	(m), 2.55 (m), 2.60 (m),
i	3.65 (s), 3.85 (s), 4.05
Hc Hc	(q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2
	(m), 7.4 (d), 7.9 (d)
Q	1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4
	(m), 2.55 (m), 2.60 (m),
, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	3.65 (s), 3.85 (s), 4.05
Me J	(q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2
Ġij,	(m), 7.4 (d), 7.9 (d)

Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
49 (aus VII und 6- Bromhexan- säureethylester über Verfahren A)		1.1 (m), 1.4 (m), 2.15 (t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8 (m), 3.63 (s), 3.80 (s), 4.0(q), 5.10 (s), 6.85 (t), 7.0-7.2 (m), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d)
50 (aus 41 über Verfahren E)		504 (M+1), Rt=3.30
51 (aus 42 über Verfahren E)		502 (M+1), Rt=3.34
52 (aus 44 über Verfahren E)	HO HO H	562 (M+1), Rt=3.31

		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS
		(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
		490 (M+1), Rt=3.34
53) J OH	
(aus 43 über	О ОН "	
Verfahren E)		
		1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4
54	T T OH	(m), 2.55 (m), 2.60 (m),
(aus 47 über	ا ا	3.65 (s), 3.85 (s), 4.05
Verfahren E)	но	(q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2
	.50	(m), 7.4 (d), 7.9 (d),
		12.5 (br. S)
		1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4
55		(m), 2.55 (m), 2.60 (m),
(aus 48 über	, ,	3.65 (s), 3.85 (s), 4.05
Verfahren E)	щс Он	(q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2
	. 30	(m), 7.4 (d), 7.9 (d),
		12.5 (br. S)
		1.2 (m), 1.4 (m), 1.7
56	J OH	(m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m),
(aus 49 über		4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8
Verfahren E)		(m), 8.0 (d), 12.5 (br. s)

		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl)1) oder LC/MS
		(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
		1.4 (m), 2.1 (m), 2.3-2.7
57	OH	(m), 3.65 (m), 5.05 (s),
(aus 4 über		7.0-7.8 (m), 12.4 (br. s)
Verfahren E)	о ОН	
58	H ₃ C CH	572 (M+1), Rt=3.43
(aus I und 4-		
Cyclohexyl-		
benzylchlorid		
über Verfahren		
D)		
59	H ₃ C 0	670 (M+1), Rt=3.39
(aus I und 4-	CH,	, ,,
(4,5,6-Tri-		
chlorpyrimidin-		
2-yl)benzyl-		
chlorid über	N CI	
Verfahren D)	CICI	
60	H ₃ C O CH.	641 (M+1), Rt=3.79
(aus I und 4-(2-		
Trifluormethyl-		
thiazol-4-yl)-		
benzylchlorid	The s	•
über Verfahren	N= F	
D)	f F	



		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl)1) oder LC/MS
		(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
64	H ₃ C CH.	590 (M+1), Rt=3.74
(aus I und 4-		
Trifluormethyl-		
mercaptyl-	0	
benzylchlorid		
über Verfahren	S-CF ₃	
D)		
65	н,с	600 (M+1), Rt=3.72
(aus I und 4-	5	
Fluor-3-		
phenoxyben-		
zylchlorid über		
Verfahren D)		
66	н,с	544 (M+1), Rt=3.74
(aus I und 2-		
Chlormethyl-		
5,6,7,8-tetra-		
hydronaphtha-		
lin über Ver-		
fahren D)		
67	0. 6	592 (M+1), Rt=3.70
(aus II und (4-		
Chlormethyl)-		
stilben über		
Verfahren D)		
1		

Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS
Beispier	Struktur	(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
68		
(aus I und 4-		1.1 (m), 1.4 (m), 2.15
Nitrobenzyl-	ا ا	(t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8
chlorid über		(m), 3.63 (s), 3.80 (s),
		4.0(q), 5.10 (s), 6.85 (t),
Verfahren D)	a,	7.0-7.2 (m), 7.4-7.8 (m)
69		7.9 (d)
		594 (M+1), Rt=3.39
(aus 4 und 4-	ره تر المحاصر	
Methylphenyl-		
boronsäure		
über Verfahren	σ ,	
F)	ċч, 	
	но	544 (M+1), Rt=3.62
70		
(aus 58 über		
Verfahren E)		
	up 10	643 (M+1), Rt=3.30
	но	045 (W1.1), Rt -5.50
71		
(aus 59 über		
Verfahren E)		
	N CI	

		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl)1) oder LC/MS
		(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
	но	612 (M+1), Rt=3.47
	HO -	
72		
(aus 60 über		
Verfahren E)	S S	
	F	
	но-Д	545 (M+1), Rt=3.18
	HO	
73		
(aus 62 über		
Verfahren E)		
	но	562 (M+1), Rt=3.39
74		
(aus 64 über		
Verfahren E)		
	S-CF ₃	į
	но-40	572 (M+1), Rt=3.40
75	но	
(aus 65 über		
Verfahren E)		
	F	

		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS
		(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
	но	516 (M+1), Rt=3.38
76	HO	
(aus 66 über		
Verfahren E)		
	- ~	610 (M+1), Rt=3.41
77		010 (141 · 1), 101–3.41
(aus 4 und 4-		
Methoxyphen-		
ylboronsäure über Verfahren	O4s	
F)	ેબ,	
78	н,с о сн,	609 (M+1), Rt=3.39
(aus I und 4-		
Phenylamino-		
carbonylben-		
zylchlorid über	NH NH	
Verfahren D)	ő	
79	н ₃ с	608 (M+1), Rt=3.43
(aus I und 2-(4-	\	
Chlorphenyl)4-		
chlormethyl-	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	
thiazol über	S Nos	
Verfahren D)		

		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS
		(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
	H ₃ C _C	654 (M+1), Rt=3.45
80		
(aus I und 4-		
Phenoxybutyl-		
oxybenzyl-		
chlorid über		
Verfahren D)		
81	н,с	582 (M+1), Rt=3.34
(aus I und 3-		3 - 2 (3.2 × 1), 1 (4 × 3.5 ×
Phenoxy-		
benzylchlorid		
über Verfahren		
D)		
82	,, CH ₃	628 (M+1), Rt= 3.19
(aus I und 4-	_s-\	(== 5), === 51.25
(4,6-Dichlor-	Сн,	
pyrimidin-2-		
yl)-mercapto-	\ ~~°	
benzylchlorid	, ю—, ю—сн _з	
über Verfahren		
D)		
	CH ₃	

		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS
-		(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
83		607 (M+1), Rt=3.22
(aus I und 4-(4-		
	\ _~\cdot\ \	
Cyanophen-	, N—— О—СН ₃	
oxy)benzyl-		
chlorid über		
Verfahren D)	о сн _з	
84	F	650 (M+1), Rt= 4.01
(aus I und 4-(4-		
Trifluormeth-		
ylphenoxy-		
benzylchlorid	Jan Coas	
über Verfahren		
D)		
	ેપ,	
85	94	658 (M+1), Rt= 3.85
(aus I und 4-(4-	0=5=0	
Tolylsulfonyl-		
methylbenzyl-		
bromid über	n o ou	
Verfahren D)		
	94.	
1	1	

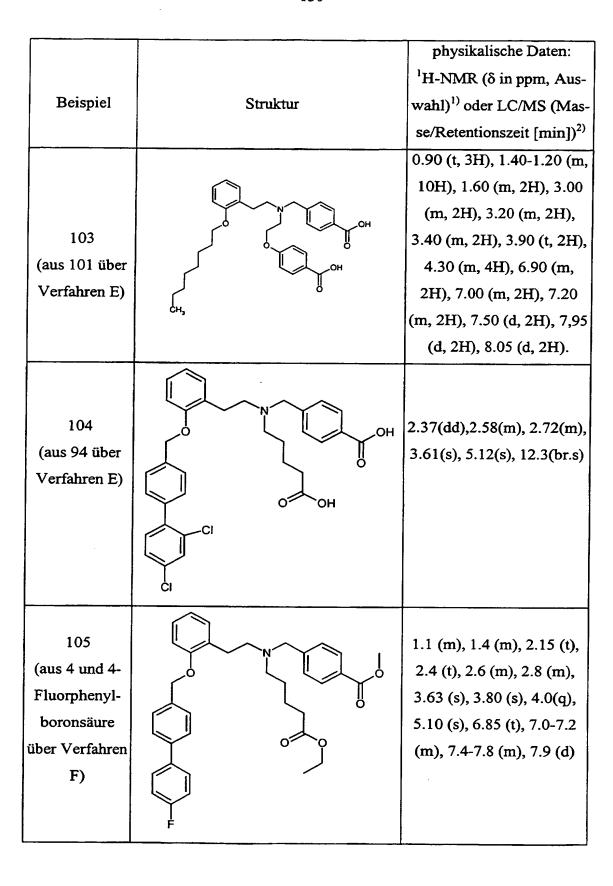
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
86 (aus 84 über Verfahren E)	F F O O O O O O O O O O O O O O O O O O	622 (M+1), Rt= 3.62
87 (aus 5 über Verfahren E)		1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s)
88 (aus 77 über Verfahren E)	OH, OH,	1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 3.9 (s), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s)

		·
		physikalische Daten:
_		¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS
		(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
89	ON, ON,	586 (M+1), Rt=4.21
(aus 4 und 3-		
Thiophen-		
boronsäure		
über Verfahren		
F)		
90	д, д,	615 (M+1), Rt= 4.19
(aus 4 und 3-	Ţ	
Chlorphenyl-		
boronsäure		
über Verfahren		
F)		
91	ÇH, ÇH,	637 (M+1), Rt= 4.30
(aus 4 und 3-	, i	
Methylcarbon-	O CH ₃	
ylaminophenyl-	N	
boronsäure		
über Verfahren		
F)		
92	913	610 (M+1), Rt= 4.25
(aus 4 und 2-		
Methoxyphen-		
ylboronsäure		
über Verfahren		
F)	-	

		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl)1) oder LC/MS
		(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
93	ρι, ρι,	625 (M+1), Rt= 4.19
(aus 4 und 3-	Ĭ,	
Nitrophenyl-		
boronsäure		
über Verfahren		
F)		
94	L S	649 (M+1), Rt= 4.25
(aus 4 und 2,4-		
Dichlorphenyl-		
boronsäure		
über Verfahren		
F)	~	
95	ξ' ₀ , β' ₁	594 (M+1), Rt= 4.33
(aus 4 und 3-		
Methylphenyl-		
boronsäure		:
über Verfahren		
F)		
96	or, or,	633 (M+1), Rt= 4.23
(aus 4 und 3-		
Chlor-4-fluor-	۴ ۔	
phenylboron-		
säure über Ver-		
fahren F)		

		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl)1) oder LC/MS
		(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
97	ф, ф,	595 (M+1), Rt= 3.23
(aus 4 und 3-		
Aminophenyl-		
boronsäure	NH ₂	
über Verfahren		
F)		
98		582 (M+1), Rt=3.45
(aus V und 4-	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	
(2-Bromethyl-	, o , l	
oxy)benzoe-		
säuremethyl-	ОН	
ester über Ver-	°	
fahren A und		
E)		
	оҳон	550 (M+1), Rt= 3.38
99		
(aus 67 über		
Verfahren E)	OH	
	~	

Charles	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Co-14	¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
041-4	1
Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
	se/Retentionszeit [min]) ²⁾
	1.30 (t, 3H), 1.50-2.00 (m,
	10H), 2.50 (m, 1H), 2.90
OMe	(m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95
	(m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00
OEt	(s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H),
├	7.10-7.40 (m,8H), 8.00 (m,
\bigvee	4H).
	0.90 (m, 3H), 1.20-1.80
OMe	(m, 15H), 2.80 (s, 4H),
	3.00 (t, 3H), 3.80-3.90 (m,
	7H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (q,
	2H), 6.70-6.90 (m, 4H),
	7.10-7.40 (m, 8H), 8.00
ĆН ₃	(m, 4H).
ı	
	1.40-1.20 (m, 5H), 1.60-
ОН	1.90 (m, 5H), 2.40 (m,
	1H), 3.20 (m, 2H), 3.40
	(m, 2H), 3.60 (m, 2H),
	4.25 (m, 2H), 4.50 (m,
	2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m,
	3H), 7.10 (m, 3H), 7.30
	(m, 4H), 7,50 (d, 2H), 7,90
	(d, 2H), 8.00 (d, 2H).
	CH ₃ COME COME



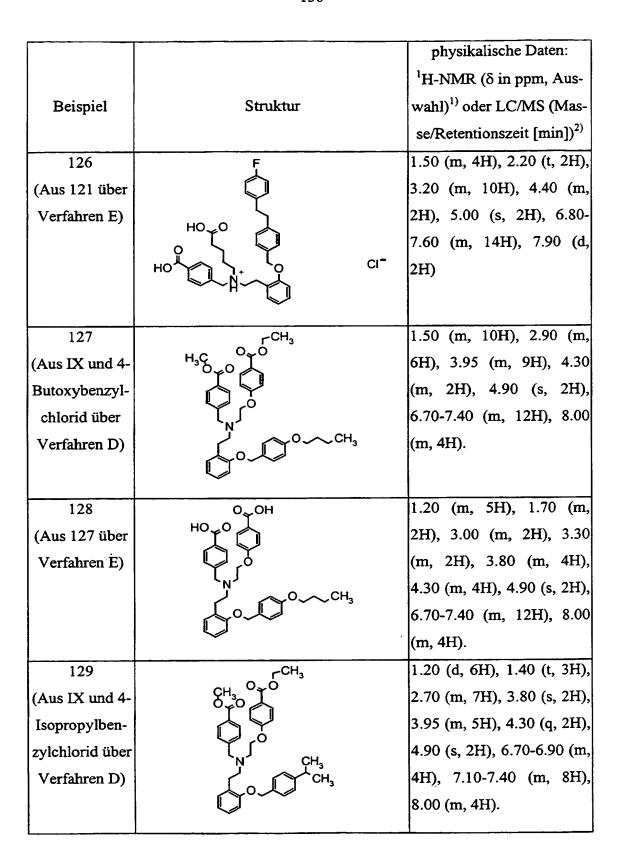
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
		555 (M+1), Rt=3.32
106	N N	
(aus 105 über	ОН	
Verfahren E)		
	OP OH	
107		561 (M+1), Rt=3.53
		501 (W1+1), Rt=5.55
(aus I und 1,5-		
Dibrompentan über Verfahren		
D)	B \	510 (M.11) Pt-2 65
108		519 (M+1), Rt=3.65
(aus I und 1,2-		
Dibromethan	Br	
über Verfahren	0	:
D)		
109	CH³	1.30 (t, 3H), 1.40 (t, 3H),
(Aus IX und 4-	O [↑] CH ₃	2.50 (q, 2H), 2.90 (m, 6H),
Ethylbenzyl-	H ₃ C ₂ O C O	3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H),
chlorid über	l v l	4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H),
Verfahren D)		6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-
		7.40 (m, 8H), 8.00 (m,
		4H).

	T	
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
110	CH3	1.30 (t, 3H), 1.40 (t, 3H)
(Aus IX und 4-	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	1.50 (m, 4H), 2.50 (m,
Butylbenzyl-	Ha la la	2H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s,
chlorid über		2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q,
Verfahren D)		2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-
	· ·	6.90 (m, 4H), 7.10-7.40
		(m, 8H), 8.00 (m, 4H).
111	CH₃	1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Aus I und 2-	Q √ CH₃	2.70 (m, 9H), 3.60 (m,
[4-(Chlormeth-	H ₂ CO ²	5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s,
yl)phenyl]-5-		2H), 6.80-7.60 (m, 11H),
methyl-1,3-		7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
benzoxazol		
über Verfahren		
D)		
112	ÇH₃ ♠	1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Aus I und 4-	op s	2.70 (m, 6H), 3.60 (m,
Phenylthiobenz	H ₃ C _D \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s,
ylchlorid über	" Whi z g J	2H), 6.80-7.60 (m, 15H),
Verfahren D)		7.90 (d, 2H)
113		
(Aus X und 4-	GH₃	1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 6H),
(Chloromethyl)		2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H),
-4'-propyl-1,1'-	Y Y N	2.70 (m,4H), 2.80 (m, 2H),
biphenyl über	₩N J	3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H),
Verfahren D)	· Y1 1	5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m,
vorialited D)	~	14H), 7.90 (d, 2H)

Beispiel Struktur H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) oder LC/MS (Massewall [min]) oder LC/MS			- handledle - b. D. 4
Beispiel Struktur wahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾ 114 (Aus I und 4- (Chloromethyl) -4'-propyl-1,1'- biphenyl tiber Verfahren D) 115 (Aus 114 über Verfahren E) HO CH ₃ CH ₃ 1.00 (m, 6H), 1.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H) 115 (Aus 114 über Verfahren E) CH ₃ CH ₃ 1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 4H), 2.20 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H) 116 (Aus 113 über Verfahren E) HO O HO O HO O HO O HO O S I.40 (m, 4H), 2.20 (m, 16H) 1.2.0 (bs, 2H) 1.40 (m, 4H), 2.20 (m, 6H), 12.0 (m, 6H), 2.50-2.80 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), (s,			physikalische Daten:
se/Retentionszeit [min]) ²⁾ 114 (Aus I und 4- (Chloromethyl) -4'-propyl-1,1'- biphenyl über Verfahren D) 115 (Aus 114 über Verfahren E) 100 (t, 3H), 1.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 5.00 (s, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 4H), 7.90 (d, 2H) 115 (Aus 114 über Verfahren E) 116 (Aus 113 über Verfahren E) 117 (Aus 112 über Verfahren E) 117 (Aus 112 über Verfahren E) 118 119 1100 (t, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 6H), 12.00 (bs, 2H) 117 (Aus 112 über Verfahren E) 117 (Aus 112 über Verfahren E) 118 119 1100 (t, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 6H), 12.00 (bs, 2H) 117 (Aus 112 über Verfahren E) 119 1100 (t, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 6H), 12.00 (bs, 2H) 117 (Aus 112 über Verfahren E)			'H-NMR (δ in ppm, Aus-
114 (Aus I und 4- (Chloromethyl) -4'-propyl-1,1'- biphenyl über Verfahren D) 115 (Aus 114 über Verfahren E) 116 (Aus 113 über Verfahren E) 117 (Aus 112 über Verfahren E) 1.00 (m, 6H), 1.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H) 116 (Aus 113 über Verfahren E) 117 (Aus 112 über Verfahren E) 1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 8H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H), 12.0 (bs, 2H) 117 (Aus 112 über Verfahren E) 1.40 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.4	Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
(Aus I und 4- (Chloromethyl) -4'-propyl-1,1'- biphenyl über Verfahren D) (Aus 114 über Verfahren E) (Aus 113 über Verfahren E) (Aus 112 über Verfahren E) (Aus 113 über Verfahren E) (Aus 114 über Verfahren E) (Aus 115 über Verfahren E) (Aus 116 (Aus 117 über Verfahren E) (Aus 117 (Aus 118 über Verfahren E)			se/Retentionszeit [min]) ²⁾
(Chloromethyl) -4'-propyl-1,1'- biphenyl über Verfahren D) 115 (Aus 114 über Verfahren E) HO CH ₃ CH ₃ 1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H)) 116 (Aus 113 über Verfahren E) HO HO HO HO HO HO HO HO HO H	114	CH ₃	1.00 (m, 6H), 1.70 (m,
-4'-propyl-1,1'-biphenyl über Verfahren D) H ₃ Collection (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H) 115 (Aus 114 über Verfahren E) HO CH ₃ 1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 4H), 2.20 (m, 8H), 3.60 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H) CH ₃ 1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 8H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H), 12.0 (bs, 2H) 117 (Aus 112 über Verfahren E) HO CH ₃ 1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.20 (m, 8H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H), 12.0 (bs, 2H) 117 (Aus 112 über Verfahren E) HO CH ₃ 1.40 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.0	(Aus I und 4-	H ₃ C	4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m,
biphenyl über Verfahren D) (s, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H) 115 (Aus 114 über Verfahren E) HO O HO O HO O HO O HO O HO O	(Chloromethyl)		2H), 2.70 (m, 4H), 2.80
Verfahren D) (s, 2H), 6.80-7.60 (m, 14H), 7.90 (d, 2H) 115 (Aus 114 über Verfahren E) (Aus 113 über Verfahren E) (Aus 114 über Verfahren E) (Aus 115 über Verfahren E) (Aus 116 (M, 4H), 2.20 (M, 2H), 2.50-2.80 (M, 6H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.	-4'-propyl-1,1'-	H ₃ CO N	(m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90
115 (Aus 114 über Verfahren E) HO O H	biphenyl über		(s, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.00
115 (Aus 114 über Verfahren E) HO HO HO HO HO HO HO HO HO H	Verfahren D)		(s, 2H), 6.80-7.60 (m,
(Aus 114 über Verfahren E) HO HO HO HO HO HO HO HO HO H			14H), 7.90 (d, 2H)
Verfahren E) 116 (Aus 113 über Verfahren E) HO HO CH ₃ 1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 8H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H), 12.0 (bs, 2H) 117 (Aus 112 über Verfahren E) HO O S 1.40 (m, 4H), 2.20 (m, 1.40 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H),	115	^{CH₃}	1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 4H),
Verfahren E) HO HO CH, 1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 8H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 117 (Aus 112 über Verfahren E) HO O S 1.40 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H),	(Aus 114 über	но .о	2.20 (t, 2H), 2.50-2.80 (m,
116 (Aus 113 über Verfahren E) HO HO (Aus 112 über Verfahren E) HO HO Aus 112 über Verfahren E)	Verfahren E)		8H), 3.60 (s, 2H), 5.00 (s,
(Aus 113 über Verfahren E) HO HO HO HO HO HO HO HO HO H		HO N	2H), 6.80-7.90 (m, 16H)
(Aus 113 über Verfahren E) HO HO HO HO HO HO HO HO HO H			
(Aus 113 über Verfahren E) HO HO HO HO HO HO HO HO HO H			
Verfahren E) HO HO (m, 8H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H), 12.0 (bs, 2H) 117 (Aus 112 über Verfahren E) HO O S 1.40 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H),	116	ÇH₃	1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 6H),
(m, 8H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.90 (m, 16H), 12.0 (bs, 2H) 117 (Aus 112 über Verfahren E) HO O S 1.40 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H),	(Aus 113 über		2.20 (m, 2H), 2.50-2.80
117 (Aus 112 über Verfahren E) 16H), 12.0 (bs, 2H) 1.40 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H),	Verfahren E)	HO PO	(m, 8H), 3.40 (s, 2H), 5.00
117 (Aus 112 über Verfahren E) HO O S 1.40 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.50-2.80 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H),		HO LA	(s, 2H), 6.80-7.90 (m,
(Aus 112 über Verfahren E) HO O S 2H), 2.50-2.80 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H),		N O	16H), 12.0 (bs, 2H)
(Aus 112 über Verfahren E) HO O S 2H), 2.50-2.80 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H),			
(Aus 112 über Verfahren E) HO O S 2H), 2.50-2.80 (m, 6H), 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H),	117	•	1.40 (m. 4H) 2.20 (m.
Verfahren E) HO 3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H),			
l L.N. oJ l	,	0 \	
0.80-7.90 (m, 17H)	· Original L)	した。N. aJ	
		~	

		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
	HO [⋆] O O [⋆] →CH	1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
118		2.50 (s, 3H), 3.20 (m, 6H),
(Aus 111 über	HO TON	4.20 (s, 2H), 5.00 (s, 2H),
Verfahren E)	\hookrightarrow	6.80-7.60 (m, 11H), 7.90
	•	(d, 2H), 8.10 (d, 2H)
119	OH CH	1.20 (t, 3H), 2.50 (q, 2H),
(Aus 109 über		3.30 (m, 6H), 4.20 (m,
Verfahren E)	HO N	2H), 4.40 (m, 2H), 4.90 (s,
		2H), 6.70-8.00 (m, 16H).
120	OH ^{CH₃}	1.00 (t, 3H), 1.50 (m, 4H),
(Aus 110 über		2.50 (m, 2H), 3.30 (m,
Verfahren E)	но	6H), 4.20 (m, 2H), 4.40
	N O	(m, 2H), 5.00 (s, 2H),
		6.70-8.00 (m, 16H).
121	F,	1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Aus I und 1-		2.50 (m, 2H), 2.70 (m,
(Chlormethyl)-	ÇH₃	2H), 2.90 (m, 6H), 3.60
4-[2-(4-fluor-	° C O	(m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00
phenyl)ethyl]-	9 2 3	(s, 2H), 6.80-7.60 (m,
benzol über	CH ₃	14H), 7.90 (d, 2H)
Verfahren D)		
L		<u></u>

r		
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
122	CCH3	1.40 (t, 3H), 2.90 (m, 6H),
(Aus IX und 4-	CH ₃ O ₄ O	3.70 (s, 3H), 3.80 (s, 2H),
Methoxyben-		3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H),
zylchlorid über	(_N)	4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m,
Verfahren D)	Co Coch,	12H), 8.00 (m, 4H).
	O.,	
123	о*он	3.00 (m, 2H), 3.30 (m,
(Aus 122 über	HOYO	2H), 3.50 (m, 2H), 3.70 (s,
Verfahren E)	Q.X	3H), 4.30 (m, 4H), 4.90 (s,
	\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	2H), 6.70-7.40 (m, 12H),
	Co. Ch3	8.00 (m, 4H).
124	ÇH ₃	1.40 (t, 3H), 2.90 (m, 6H),
(Aus IX und 4-	H ₃ C, O, Ó °	3.40 (s, 3H), 3.70-4.10 (m,
Methoxyeth-		11H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s,
oxybenzyl-		2H), 6.70-7.40 (m, 12H),
chlorid über	COVOCH3	8.00 (m, 4H).
Verfahren D)	0,,,	
125	О≁ОН	3.00 (m, 2H), 3.40 (s, 3H),
(Aus 124 über	HO_O 👃	3.50 (m, 6H), 4.00 (m,
Verfahren E)	Q_{i}^{*}	2H), 4.30 (m, 4H), 4.90 (s,
	/ ~.O. ~~CH.	2H), 6.70-7.40 (m, 12H),
		8.00 (m, 4H).



		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	}
Beispiel	Struktur	wahl) ¹⁾ oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
130	O_OH HO_O _	1.20 (d, 6H), 2.70 (m, 1H),
(Aus 129 über		3.30 (m, 6H), 4.20 (m,
Verfahren E)	Y o	2H), 4.40 (m, 2H), 4.90 (s,
	N CH ₃	2H), 6.70-8.00 (m, 16H).
	~	
131	CH 0≻0 CH³	1.40 (m, 6H), 2.70 (m,
(Aus IX und 4-	CH ₃ CH ₃	6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m,
Ethoxybenzyl-		7H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s,
chlorid über	(_N)	2H), 6.70-6.90 (m, 4H),
Verfahren D)	CH ₃	7.10-7.40 (m, 8H), 8.00
	0.50	(m, 4H).
132	о≁он	1.30 (m, 3H), 2.80 (m,
(Aus 131 über	HO_0	6H), 4.00 (m, 6H), 4.90 (s,
Verfahren E)	\Diamond	2H), 6.70-8.00 (m, 16H).
Voriani di 2)	T _N S	211), 0.70 0.00 (m, 1011).
	Co Co-ch,	
	0.00	
133	.CH	624 (M+1)
(Aus X und 2-	r ^{CH} ₃ ÇH₃ ^O Y ^O	027 (IVI 1 I)
(Chlormethyl)-	ŶÔ	
	$\mathbf{\varphi}_{\mathcal{L}}$	
1-benzothio-	N .	
phen über	~~~~~	
Verfahren D)		
<u> </u>		

		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl) ¹⁾ oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
134	ОТОН	582 (M+1)
(Aus 133 über	HOLO	
Verfahren E)	ا ا	
	N s	
	~	
135	ÇН₃ О⊶О	1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Aus X und 4-		2.50 (m, 2H), 2.80 (m,
Brombenzyl-	H ₃ C _D	4H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s,
bromid über		3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-
Verfahren D)		7.60 (m, 10H), 7.90 (d,
		2H)
136	GH₃	580 (M+1)
(Aus 135 und	ÇH₃ ♥	
4-Methyl-		
phenylboron-	"3" O TON	
säure über		
Verfahren F)	•	
137	F _F F	1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Aus I und 4-	H₃C _\	2.50 (m, 2H), 2.70 (m,
(Chlormethyl)-	Hichie	2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s,
4'-trifluoro-	H ₃ Co	2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q,
methoxyphenyl	V ^N \ Q'	2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-
über Verfahren		7.60 (m, 14H), 7.90 (d,
D)		2H)

		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl) ¹⁾ oder LC/MS (Mas-
Beispier	Struktur	
120		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
138	HO	1.70 (m, 4H), 2.20-3.00
(Aus 137 über	OH	(m, 8H), 3.60 (s, 2H), 5.00
Verfahren E)	N~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	(s, 2H), 6.80-7.90 (m,
		16H), 12.0 (bs, 2H)
120		(10.25.1)
139		610 (M+1), Rt=3.51 ³⁾
(Aus 135 und	8 1 %	
1,3-Benzodi-	H ₃ C ₂ O	
oxol-5-yl-bor-	N ₁ o	
onsäure über		
Verfahren F)		
140	9~0	582 (M+1)
(Aus 139 über	но р	
Verfahren E)		
	HO NO S	
141	CH₃ ↓	552 (M+1)
(Aus 136 über	но 🗘	
Verfahren E)		
	HO N O	
	\Diamond	
	Ť	

	,	
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
142	Z	591 (M+1), Rt=3.42 ³⁾
(Aus 135 und	CH,	
4-Cyano-	or ^o X	
benzylboron-	H ₃ Co Y	
säure über	N _O	
Verfahren F)		
143	N.	563 (M+1)
(Aus 142 über		
Verfahren E)	но Ч	
Í	HO CO	
	NO WIND P	
144	ÇH ₃	1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Aus I und 4-	Ŏ [™]	2.50 (m, 2H), 2.70 (m,
(Chloromethyl)	H.C.	2H), 2.80 (m, 2H), 3.40 (s,
-4'-methoxy-	30,0 P	3H), 3.60 (s, 2H), 3.70 (m,
ethoxythoxy-	H.C. L.	2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q,
phenyl über	N ₁ o	2H), 4.20 (m, 2H), 5.00 (s,
Verfahren D)		2H), 6.80-8.00 (m, 16H)
145	CH₃ O	1.70 (m, 4H), 2.20 (m,
(Aus 144 über	کہ	2H), 3.00-3.50 (m, 11H),
Verfahren E)	но 🗘	3.70 (m, 2H), 4.20 (m,
		2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-
		7.90 (m, 16H)
	<u>~</u>	

	T	
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
146	CF ₃	1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H)
(Aus 135 und	\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	2.50 (m, 2H), 2.70 (m
4-	H ₃ C ₂ O	2H), 2.80 (m, 2H), 3.60
Trifluormeth-	1300 DN, 07	(m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00
ylphenylboron-		(s, 2H), 6.80-7.60 (m,
säure über	· ·	14H), 7.90 (d, 2H)
Verfahren F)		
147	F⊁Ę	1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Aus 146 über	но о	3.10 (m, 4H), 3.30 (m,
Verfahren E)		2H), 4.80 (s, 2H), 5.00 (s,
	HO N	2H), 6.80-7.80 (m, 14H),
		8.00 (d, 2H)
148	H³C CH³	1.20 (t, 3H), 1.60 (m, 4H),
(Aus I und 2-	0,0 CN	2.20 (t, 2H), 2.40 (s, 3H),
[4-(Chlormeth-	H C- S ^	2.50 (m, 2H), 2.70 (m,
yl)phenyl]-5-	"30 K), of	2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s,
methylpyridin		2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q,
über Verfahren	· ·	2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-
D)		7.60 (m, 10H), 7.90 (m,
		4H), 8.50 (m, 1H)
149	CH ₃	553 (M+1), Rt=2.29
(Aus 148 über	но _т о Сп	
Verfahren E)		
	•	

		<u></u>
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl) ¹⁾ oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
150	r e	1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Aus 135 und	N OMe	2.50 (m, 2H), 2.70 (m,
2,4-Difluor-		2H), 2.80 (m, 2H), 3.60
phenylboron-	OMe F	(m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00
säure über		(s, 2H), 6.80-7.60 (m,
Verfahren F)	F Control of the cont	13H), 7.90 (m, 2H)
151	n o	574 (M+1), Rt=3.24
(Aus 150 über	N~NOH	
Verfahren E)		
	↓ F	
	\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \	
	•	
152		1.60 (m, 7H), 2.20 (t, 2H),
(Aus 135 und	, in the contract of the contr	2.50 (m, 2H), 2.70 (m,
4-Ethoxy-	OMe	2H), 2.80 (m, 2H), 3.60
phenylboron-		(m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.10
säure über		(q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-
Verfahren F)	ĊН₃	7.60 (m, 14H), 7.90 (m,
		2H)
153	CH³	1.50 (m, 7H), 2.20 (t, 2H),
(Aus 152 über	Ă	3.40 (m), 4.10 (q, 2H),
Verfahren E)	но	4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H),
	но 📉 🛴	6.70-7.80 (m, 14H), 8.00
	~~ n _ 0'	(d, 2H)

		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
154	0	1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Aus 135 und	N OMe	2.50 (m, 2H), 2.70 (m,
3-Cyano-		2H), 2.80 (m, 2H), 3.60
phenylboron-	OMe	(m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00
säure über	N	(s, 2H), 6.70-8.20 (m,
Verfahren F)		16H)
155	N _N	1.50 (m, 4H), 2.20 (m,
(Aus 154 über	но 🖓	2H), 3.40 (m), 4.50 (m,
Verfahren E)		2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-
	TO KIND OF	8.20 (m, 16H)
156		1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
156	N~~~OMe	
(Aus 135 und		2.50 (m, 2H), 2.70 (m,
3,5-Difluor-	OMe	2H), 2.80 (m, 2H), 3.60
phenylboron-		(m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00
säure über	F V F	(s, 2H), 6.80-7.60 (m,
Verfahren F)		13H), 7.90 (m, 2H)
157	HO,↓O F	1.50 (m, 4H), 2.20 (m,
(Aus 156 über		2H), 3.40 (m), 4.50 (m,
Verfahren E)	но	2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-
	~"\0'	8.20 (m, 15H)
		<u> </u>

	<u>T</u>	T
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
158	H₃C↓CH₃	1.40 (s, 9H), 1.50 (m, 4H),
(Aus 135 und		2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H),
4-Tertbutyl-	MeO O	2.70 (m, 2H), 2.80 (m,
phenylboron-	MeO A A	2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s,
säure über	N O	3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-
Verfahren F)	U	7.60 (m, 14H), 7.90 (m,
		2H)
159	н³с†сн³ СН	1.30 (s, 9H), 1.50 (m, 4H),
(Aus 158 über	n ₃ C 1 C n ₃	2.20 (m, 2H), 3.40 (m),
Verfahren E)	но Ч	4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H),
		6.70-8.20 (m, 16H)
	" Ly o	, ,
		·
4.60		3)
160	MeO _≯ O	602 (M+1), Rt=3.56 ³⁾
(Aus 135 und	o S	
2,3-Difluor-	MeO \	
phenylboron-		
säure über	\bigcirc	
Verfahren F)		
161	ſ ∼ ^F	1.50 (m, 4H), 200-3.50
(Aus 160 über	HO _F O F	(m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s,
Verfahren E)	но 👇 🗎	2H), 6.70-8.20 (m, 15H)
	V ^N \ O	
		,

		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl) ¹⁾ oder LC/MS (Mas-
_		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
162		1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 6H),
(Aus X und 2-	EtO O S=7	2.20-2.80 (m, 10H), 3.60
(3-Chlor-	MeO	(m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10
propyl)-1,3-	N O	(m, 4H), 6.80-8.00 (m,
benzoxazol		12H)
über Verfahren		
D)		
163		531 (M+1), Rt=2.95 ³⁾
(Aus 162 über	HO_O \$}	
Verfahren E)	но	
	N ₀	
164	EtO O H3C CH3	1.40 (m, 16H), 2.10 (m,
(Aus X und 4-		2H), 2.30 (m, 8H), 2.60
Tertbutyl-2,6-	MeO H ₃ C CH ₃	(m, 4H), 2.80 (m), 3.50 (s,
dimethylbenyl-		2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q,
chlorid über		2H), 5.00 (s, 2H), 6.90-
Verfahren D)		7.40 (m, 8H), 7.90 (d, 2H)
165	HOYO H3CYCH3	1.30 (s, 9H), 1.50 (m, 4H),
(Aus 164 über		2.10 (m, 2H), 2.30 (s, 6H),
Verfahren E)	HO H ₃ C CH ₃	2.80 (m), 3.90 (s, 2H),
		5.00 (s, 2H), 6.90-7.40 (m,
	*,	8H), 7.90 (d, 2H)

		
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl) ¹⁾ oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
166		1.20 (t, 3H), 1.50 (m, 4H),
(Aus X und 2-	EtO O NO	2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H),
[4-(Chlor-		2.70 (m, 2H), 2.80 (m,
methyl)phen-	MeO N O	2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s,
yl]-1,3-benz-		3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s,
oxazol über	v	2H), 6.80-7.80 (m, 12H),
Verfahren D)		7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
167		579 (M+1), Rt=3.42
(Aus 166 über	HO^0 N^0	
Verfahren E)	o t	
	HO'CON, J'	
168		587 (M+1), Rt=3.44 ³⁾
(Aus X und 2-	EtO _F O O _N N	
(3-Chlorbutyl)-	2 7	
1,3-benzoxazol	MeO N	
über Verfahren		
D)		
- ,		
169		545 (M+1), Rt=3.19
(Aus 168 über	HO~O O.N	
Verfahren E)	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	
· criminon L)	HO LA	
	~~"\^	
		L

		T
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
170	EtO_O	1.00-1.70 (m, 18H), 2.20
(Aus X und	MeO A	(t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70
(Bromometh-	Note that the second	(m, 2H), 2.80 (m, 2H),
yl)cyclohexan		3.70 (m, 4H), 3.80 (s, 3H),
über Verfahren		4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H),
D)		7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H),
		7.90 (d, 2H)
171	но о	1.00 (m, 2H), 1.30 (m,
(Aus 170 über		4H), 1.70 (m, 9H), 2.20 (t,
Verfahren E)	" CLN _{I O} J	2H), 2.40 (t, 2H), 3.00 (m,
		2H), 3.20 (m, 2H), 3.70 (d,
		2H), 6.80 (m, 2H), 7.20
		(m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10
		(d, 2H)
172	H ₃ C	1.00-1.70 (m, 20H), 2.20
(Aus X und	o co	(t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70
(Bromoethyl)-	H3C-0 1	(m, 2H), 2.80 (m, 2H),
cyclohexan	N O	3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H),
über Verfahren		4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H),
D)		7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H),
		7.90 (d, 2H)
173	ното	1.00 (m, 2H), 1.20 (m,
(Aus 172 über		2H), 1.40 (m, 1H), 1.70
Verfahren E)		(m, 10H), 1.90 (m, 2H),
		2.40 (t, 2H), 3.00 (m, 2H),
		3.20 (m, 4H), 4.00 (t, 2H),
		4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H),

	<u> </u>	
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
		7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H),
		8.10 (d, 2H)
174	н₃с┐	0.80-1.70 (m, 22H), 2.20
(Aus X und	، ^ف ر ^و ()	(t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70
(Bromoprop-	H3CO 1	(m, 2H), 2.80 (m, 2H),
yl)cyclohexan	N O'	3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H),
über Verfahren		4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H),
D)		7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H),
		7.90 (d, 2H)
175	HO*0	1.00 (m, 2H), 1.30 (m,
(Aus 174 über		7H), 1.70 (m, 8H), 1.90
Verfahren E)	HO DN O	(m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.10
		(m, 2H), 3.20 (m, 4H),
	·	3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H),
		6.80 (m, 2H), 7.20 (m,
		2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d,
		2H)
176	H ₃ C ₁ , CH ₃	0.80 (t, 3H), 1.20-1.70 (m,
(Aus X und	ر هو م	21H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t,
Nonylbromid	H ₃ C _O	2H), 2.70 (m, 2H), 2.80
über Verfahren	N Q	(m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90
D)		(m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80
		(m, 2H), 7.20 (m, 2H),
		7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)

	physikalische Daten:
a	¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
	se/Retentionszeit [min]) ²⁾
CH₃	0.90 (t, 3H), 1.30 (m,
٥ ا	12H), 1.70 (m, 4H), 1.90
HO Y	(m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.10
~~\\ <u>`</u> ``	(m, 2H), 3.20 (m, 4H),
	3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H),
	6.80 (m, 2H), 7.20 (m,
	2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d,
	2H)
н₃с	0.90 (d, 6H), 1.10-1.70 (m,
O CH ₃	14H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t,
H ³ CO H ³ CH ³	2H), 2.70 (m, 2H), 2.80
N O	(m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90
	(m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80
	(m, 2H), 7.20 (m, 2H),
	7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)
HO*O CH*	0.90 (d, 6H), 1.20 (m, 2H),
CH₃	1.40 (m, 2H), 1.60 (m,
	1H), 1.70 (m, 4H), 1.90
	(m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.10
	(m, 2H), 3.20 (m, 4H),
	3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H),
	6.80 (m, 2H), 7.20 (m,
	2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d,
j	2H)
	H ₃ C ₀ C ₀ C ₁ C ₁ C ₃ C ₁ C ₁ C ₃ C ₁

		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
180	\cap	1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H),
(Aus XI und 1-	H ₃ C	2.50 (m, 2H), 2.60-3.00
(Chlormethyl)-	٥	(m, 8H), 3.60 (s, 2H), 4.10
4-(2-phenyl-	H ₃ C O	(q, 2H), 4.40 (q, 2H), 5.00
ethyl)benzol		(s, 2H), 6.80-7.60 (m,
über Verfahren		14H), 7.60 (m, 2H)
D)		
181	ȯCH³	1.00 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Aus XII und	ÇH₃ O⊶O	2.50 (m, 2H), 2.70 (m,
4-(Chloro-		4H), 2.80 (m, 2H), 3.60
methyl)-4'-	H ² CO ^N	(m, 5H), 3.90 (s, 3H), 3.95
methoxy-1,1'-		(s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-
biphenyl über	F	7.00 (m, 5H), 7.40 (m,
Verfahren D)		4H), 7.50 (m, 4H), 7.90 (d,
		2H)
182	OCH3	1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Aus 181 über	но_о 🖒	3.00 (m, 6H), 3.80 (s, 3H),
Verfahren E)		4.20 (s, 2H), 5.00 (s, 2H),
·	HO'ON '	6.80-7.00 (m, 5H), 7.50
		(m, 8H), 8.00 (d, 2H)
	F	
183		1.50 (m, 13H), 2.20 (t,
(Aus XIII und	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	2H), 2.50 (m, 2H), 2.60-
5-Bromval-		3.00 (m, 8H), 3.60 (m,
eriansäure-	O CH.	5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s,
methylester		2H), 6.80-7.60 (m, 15H),
	<u> </u>	

Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
analog I.2)		7.80 (m, 2H)
184 (Aus 183 mit Trifluoressig- säure)	O CH ₃	580 (M+1), Rt=3.87

- 1) NMR-Bedingungen: d6-DMSO, 300 MHz
- 2) LC/MS-Bedingungen: S\u00e4ule: Symmetry C18 2,1*150 mm; Eluent: Acetonitril/0,6 g HCl 30%ig/H₂O; Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,6 ml/min; Detektor: UV 210 nm
- 3) LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*150 mm; Eluent: Acetonitril/H₂O (0,1% Ameisensäure); Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm

<u>Beispiel 185: 4-{[(2-{5-Fluor-2-[(4'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methoxy]phenyl}-ethyl)(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoesäuremethylester</u>

WO 01/19780

447 mg (0,93 mmol)4-({(5-Methoxy-5-oxopentyl)[2-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)-ethyl]amino}methyl)benzoesäuremethylester aus Bsp. XII und 277 mg (1,02 mmol) 4-(Chlormethyl)-4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl werden in 10 ml Acetonitril gelöst. 455 mg (1,40 mmol) Cäsiumcarbonat und eine Spatelspitze Kaliumiodid werden zugegeben und die Mischung wird 48 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird filtriert, eingeengt, und der Rückstand wird über Silicagel Cayclohexan:Essigester (5:1) chromatographiert.

Ausbeute: 447 mg (73,6% d. Th.)

¹H-NMR (d6-DMSO, 300 MHz): 1.00 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.00 (m, 3H), 7.30 (d, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (m, 4H), 7.90 (d, 2H).

<u>Beispiel 186: 4-{[(4-Carboxybutyl)(2-{5-fluoro-2-[(4'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)-methoxy]phenyl} ethyl)amino]methyl}benzoesäure</u>

0,45 g (0,69 mmol) 4-{[(2-{5-Fluor-2-[(4'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methoxy]-phenyl}ethyl)(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoesäuremethylester aus Bsp. 185 werden in 8 ml Methanol gelöst. 0,5 ml Natronlauge (45%) und 1,5 ml Dichlormethan werden zugegeben, und die Lösung wird 8 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit Ethylether extrahiert, die wässrige Phase wird mit Schwefelsäure sauer gestellt, mit Essigester extrahiert, über Extrelut filtriert und eingeengt.

Ausbeute: 245 mg (57,3% d.Th.)

¹H-NMR: (300 MHz, MeOD): 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.00 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.00 (m, 3H), 7.50 (m, 4H), 7.70 (m, 6H), 7.90 (d, 2H).

<u>Beispiel 187: Methyl 4-{[(5-ethoxy-5-oxopentyl)(2-{[5-(4-phenylpiperazino)-pentyl]-oxy}phenethyl)amino] methyl}benzoat</u>

200.0 mg (0.355 mmol) Methyl-4-{[{2-[(5-bromopentyl)oxy]phenethyl}(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino] methyl}benzoat aus Bsp. 107, 69.21 mg N-Phenylpiperazin und 71.95 mg (0.711 mmol) Triethylamin werden in 2 ml Tetrahydrofuran 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser gewaschen, eingeengt und über Kieselgel mit Essigester/Methanol 10/1 als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 66.0 mg (28.83 % der Theorie)

 1 H -NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ= 1.12 (t, 3H), 1.44 (m, 8H), 1.65 (m, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.88(t, 2H), 4.05 (m, 2H), 6.70-6.90 (m, 5H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.4 (d, 2H), 7.8 (d, 2H).

Auf analoge Weise können erhalten werden:

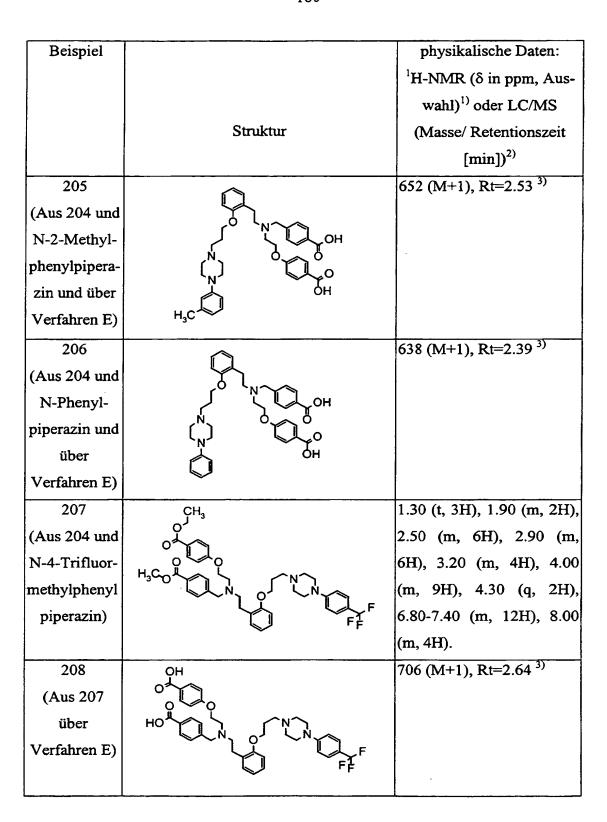
Deimiel		
Beispiel		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
		wahl)1) oder LC/MS
	Struktur	(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
		679 (M+1), Rt=3.60
188	Q	
(aus 107 und		
N-(4-Chlor-	7 7 8	
phen-		
yl)piperazin)	\bigcirc	_
	a	
		602 (M+1), Rt=3.60
189		
(aus 108 und		
N-Phenyl-		
piperazin)		
		601 (M+1), Rt=2.43
	OH	
190		
(aus 187 über	ОН	
Verfahren E)	, on	
	<u> </u>	

Beispiel		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
		wahl)1) oder LC/MS
	Struktur	(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
		635 (M+1), Rt=2.58
	ОН	
191	(), I	
(aus 188 über	ОСОН	
Verfahren E)		
192		559 (M+1), Rt=2.11
(aus 189 über	но	
Verfahren E)	7,1	
	O OH	
	I	
193	ÇH ₃	1.50 (m, 4H), 2.40 (m,
(Aus I und	Ö bı	4H), 2.70 (m, 6H), 3.50
1,3-Dibrom-	H ₃ C _O N	(m,2H), 3.60 (m, 5H), 3.90
propan über		(s, 3H), 4.00 (t, 2H), 6.80-
Verfahren D)		7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)
194	CH₃ OO	1.50 (m, 4H), 1.90 (m,
(Aus I und	g Sr	4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t,
1,3-Dibrom-	H ³ CO N	2H), 2.70 (m, 4H), 3.40
butan über		(m, 2H), 3.60 (m, 5H),
Verfahren D)		3.90 (m, 5H), 6.80-7.40
		(m, 6H), 7.90 (d, 2H)

Beispiel		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
		wahl)1) oder LC/MS
	Struktur	(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
195		1.50 (m, 4H), 1.90 (m,
(Aus 193 und	ÇH₃	2H), 2.40 (t, 2H), 2.70 (m,
N-Phenyl-		8H), 3.10 (m, 8H), 3.60
piperazin)	H ² CO N	(m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.00
		(t, 2H), 6.80-7.40 (m,
		11H), 7.90 (d, 2H)
196		574 (M+1)
(Aus 195	HO_O _N	
über		
Verfahren E)	HO	
197	о́н	1.50-2.80 (m, 20H), 3.60
(Aus 194 und	, Co	(s, 2H), 3.80 (m, 6H), 4.00
N-2-Pyrimi-	OH OH	(t, 2H), 6.50-7.40 (m, 7H),
dinpiperazin	~ ℃	7.90 (d, 2H), 8.20 (d, 2H)
und über		
Verfahren E)	(\(\)	
	N	
	~	

Beispiel	T	physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
		wahl)1) oder LC/MS
	Struktur	(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
198	o ^{CH₃}	1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H),
(Aus 194 und		2.70 (m, 12H), 3.10 (m),
N-Phenyl-	N~~~QCH3	3.60 (m, 5H), 4.00 (m,
piperazin)		5H), 6.80-7.40 (m, 11H),
	<u> </u>	7.90 (d, 2H)
199	ÓН	1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H),
(Aus 198		2.80-2.50 (m, 12H), 3.20
über	N~~~ OH	(m, 4H), 3.80 (s, 2H), 4.00
Verfahren E)		(t, 2H), 6.80-7.40 (m,
	ζ.	11H), 7.90 (d, 2H)
	(<mark>"</mark>)	, (, ,
	Z	
200		1.50-3.20 (m), 3.60 (m,
(Aus 193 und		5H), 4.00 (m, 5H), 6.80-
N-2-Methyl-	N CH3	7.40 (m, 10H), 7.90 (d,
phenylpiper-	ر الم	2H)
azin)	N O OH,	
	H ₃ C	

D : : 1		1. 7.1. 1. 5
Beispiel		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
		wahl)1) oder LC/MS
	Struktur	(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
201		1.50 (m, 6H), 2.20 (m,
(Aus 200		5H), 2.80-2.50 (m), 3.20
über	Д "Д ОН	(m), 3.60 (s, 2H), 4.00 (t,
Verfahren E)	$\binom{N}{N}$ $\binom{N}{N}$ $\binom{N}{N}$	2H), 6.80-7.40 (m, 10H),
		7.90 (d, 2H)
	H ₃ C	
202	QMe	1.50 (m, 14H), 2.80-2.10
(Aus 194 und		(m, 14H), 3.60 (m, 5H),
Piperidin)	OMe	3.90 (m, 5H), 6.80-7.40
	~ Q	(m, 6H), 7.90 (d, 2H)
	<u> </u>	
	(N)	
203	ОН	1.50 (m, 14H), 2.80-2.10
(Aus 202.		(m, 14H), 3.60 (s, 2H),
über	N OH	3.90 (t, 2H), 6.80-7.40 (m,
Verfahren E)	Ö	6H), 7.90 (d, 2H)
vertainen E)	7	011), 7.90 (d, 211)
	(^{'n})	
	~	
204	CH3	1.30 (t, 3H), 2.20 (m, 2H),
(Aus IX und		2.80 (m, 4H), 3.00 (t, 2H),
1,3-Dibrom-	H.CJ.	3.50 (t, 2H), 3.80 (s, 2H),
propan über	N O BL	3.90 (s, 3H), 4.00 (m, 4H),
Verfahren D)		4.30 (q, 2H), 6.80-7.40 (m,
	_	8H), 8.00 (m, 4H).
<u> </u>		

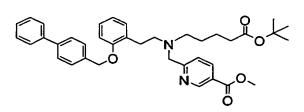




Beispiel		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
		wahl)1) oder LC/MS
	Struktur	(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
209	F	1.30 (t, 3H), 1.90 (m, 2H),
(Aus 204 und	OEt F	2.50 (m, 6H), 2.80 (s, 4H),
N-2,4-Di-	° (N)	3.00 (m, 6H), 4.00 (m,
fluorphenyl-	Meo	9H), 4.30 (q, 2H), 6.80-
piperazin)	N g'	7.40 (m, 11H), 8.00 (m,
	Ö	4H).
210	F	674 (M+1); Rt=2,60 ²⁾
(Aus 209	۵۲ 🔘 -	
über	OH F	
Verfahren E)	ه رکاره رایا	
2)	HON	

- 1) NMR-Bedingungen: d6-DMSO, 300 MHz
- 2) LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*150 mm; Eluent: Acetonitril/0,6 g HCl 30%ig/H2O; Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,6 ml/min; Detektor: UV 210 nm
- 3) LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*50 mm; Eluent: Acetonitril/H2O (0,1% Ameisensäure); Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm

211: Methyl-6-{[{2-[2-(1,1'-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]ethyl}(5-tert-butoxy-5-oxopentyl)-amino]methyl}nicotinat

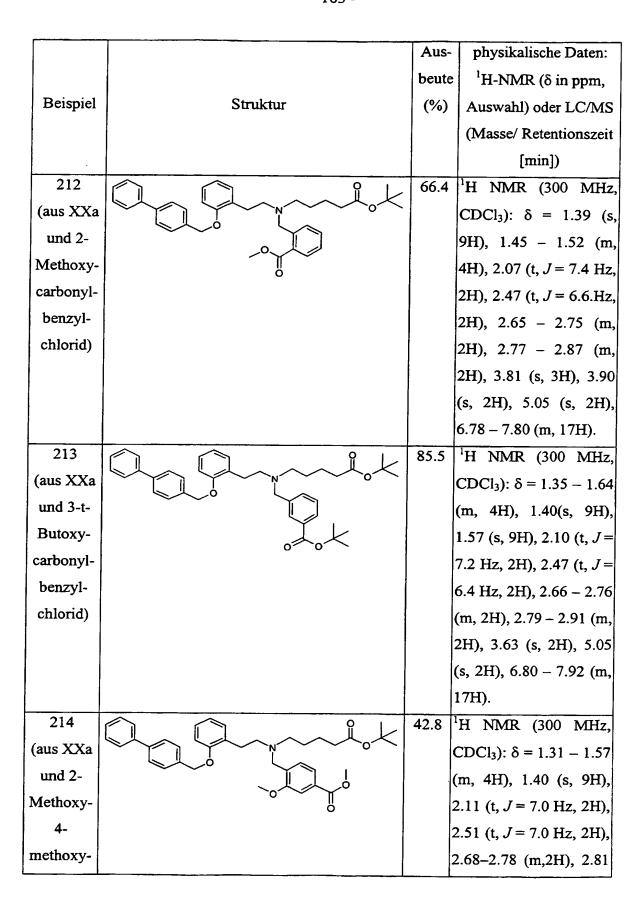


Zu einer Lösung von 132.0 mg (0.29 mmol) XXa in 3 ml DMF wurden 198.5 mg (0.32)mmol) Methyl-6mmol) Kaliumcarbonat, 121.1 mg (bromomethyl)nicotinat sowie eine katalytische Menge KI zugegeben. Man rührte 16 und kontrollierte die Reaktion bei Raumtemperatur h Dünnschichtchromatographie. Die Lösung wurde mit Wasser versetzt und man extrahierte mit Ethylacetat/Cyclohexan 1:1. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 10:1).

Ausbeute: 55.8%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.16 – 1.58 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70 – 2.81 (m, 2H), 2.82 – 2.92 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.82 – 7.62 (m, 14H), 8.04 – 8.17 (m, 1H), 9.02 – 9.08 (m, 1H).

Auf analoge Weise wurden hergestellt:





		Aus-	physikalische Daten:
		beute	^l H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
			[min])
carbonyl-			-2.92 (m, 2H), 3.66 (s,
benzyl-			2H), 3.80 (s, 3H), 3.87
chlorid)			(s, 3H), 5.05 (s, 2H),
			6.81–7.64 (m, 16H).
215		55.6	¹ H NMR (300 MHz,
(aus XXa			CDCl ₃): $\delta = 1.34 - 1.61$
und 3-			(m, 4H), 1.40 (s, 9H),
Methoxy-			2.03-2.16 (m, 2H), 2.35
4-meth-			– 2.55 (m, 2H), 2.64 –
oxycar-			2.76 (m, 2H), 2.77 –
bonyl-			2.93 (m, 2H), 3.59 (s,
benzyl-			2H), 3.79 (s, 3H), 3.84
chlorid)			(s, 3H), 5.04 (s,2H),
			6.73–7.73 (m, 16H).
216		57.7	¹ H NMR (300 MHz,
(aus XXa			CDCl ₃): $\delta = 1.34 - 1.59$
und 4-			(m,4H), 1.40 (s,9H),
Methoxy-			2.11 (t, J = 7.0 Hz, 2H),
carbonyl-	g		2.46 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H),
methyl-		:	2.62-2.74 (m, 2H), 2.78
benzyl-			-2.90 (m, 2H), 3.56 (s,
chlorid)			2H), 3.58 (s, 2H), 3.65
			(s,3H), 5.05 (s,2H), 6.80
			– 7.64 (m, 17H).

		Aus-	physikalische Daten:
		beute	¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
			[min])
217		50.1	LC/MS: 4.52 min, m/z
(aus XXb			= 614 (M+1).
und 4-	Ó		
Methoxy-			
carbonyl-	\downarrow		
benzyl-			
chlorid)			

- 165 -

218: 5-{{2-[2-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]ethyl}[2-methoxy-4-(methoxy-carbonyl)-benzyl]-amino}pentansäure Hydrochlorid

Zu einer Lösung von 96.7 mg (0.15 mmol) der Verbindung aus Bsp. 214 in 3 ml Dioxan wurden 5 ml 1 M HCl in Dioxan zugegeben. Man rührte bei Raumtemperatur und kontrollierte die Reaktion per Dünnschichtchromatographie. Nachdem die Reaktion beendet war, entfernte man das Lösungsmittel und reinigte das Produkt chromatografisch (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 10:1).

Ausbeute: 51.8 mg (55.2 %)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 1.37 – 1.49 (m, 2H), 1.59 – 1.80 (m, 2H), 2.03 – 2.26 (m, 2H), 2.95 – 3.37 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.82 – 7.77 (m, 16H), 9.45 (bs, 1H), 12.08 (bs, 1H).



Auf analoge Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt, wobei eine weitergehende Verseifung des Monoesters auf folgende Weise erreicht wurde: Eine Mischung aus 0.078 mmol Monoester, 1 ml Wasser, 200 µl 45%ige NaOH und 2 ml Dioxan wurden 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Man säuerte mit 1 N HCl an und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird in Ethanol aufgenommen und man filtriert das gebildete Natriumchlorid ab. Das Produkt wurde chromatographisch (präparative Dünnschichtchromatografie, EtOH) gereinigt.

		Aus-	physikalische Daten:
		beute	¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
			[min])
219		69.4	¹ H NMR (300 MHz,
(aus XXa			DMSO-d ₆): $\delta = 1.38 -$
und 5-	N OH		1.77 (m, 8H), 2.21 –
Brompen-	HO KE		2.35 (m, 4H), 3.02 –
tansäure-	о о о h		3.26 (m, 6H), 3.27 –
ethylester			3.60 (m, 2H), 5.02 (s,
analog			2H), 6.64 – 7.69 (m,
211 und			13H), 9,14 (bs, 1H),
218)			12.10 (bs, 2H).
220		77.3	LC/MS: 3.61 min [m/z
(aus 212)	N OH		= 552 (M+H)]
221		39.8	¹ H NMR (400 MHz,
(aus 213)			DMSO-d ₆): $\delta = 1.42$ (t,
			J = 7.3 Hz, 2H), 1.58 –

	T		1
		Aus-	physikalische Daten:
		beute	¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
			[min])
			1.86 (m, 2H), 2.15 (t, J
	ОН		= 7.3 Hz, 2H), 2.86 -
			3.25 (m, 7H), 4.45 (s,
			2H), 5.14 (s, 2H), 6.67
	ОТОН		- 8.33 (m, 17H), 12.18
			(bs, 1H), 13.12 (bs,1H).
222		44.6	¹ H NMR (400 MHz,
(aus 211)			DMSO-d ₆): $\delta = 1.38 -$
	CIH		1.49 (m, 2H), 1.62 –
	OH OH		1.75 (m, 2H), 2.17 (t, J
			= 7.3 Hz, 2H), 3.01 $-$
	N O		3.11 (m, 2H), 3.12 -
	Ö		3.21 (m, 2H), 3.22 -
			3.46 (m, 3H), 3.84 (s,
			3H), 4.62 (s, 2H), 5.14
			(s, 2H), 6.82 – 8.39 (m,
			16H), 9.08 (bs, 1H).
223	CI ^H	32.8	¹ H NMR (400 MHz,
(aus 215)			DMSO-d ₆): $\delta = 1.28 -$
	HO OH		1.53 (m, 2H), 1.60 –
			1.83 (m, 2H), 2.08 –
	Ĭ I ,		2.25 (m, 2H), 2.93 –
			3.39 (m, 6H), 3.75 (s,
		ĺ	3H), 3.87 (s, 3H), 4.39
			(s, 2H), 5.15 (s, 2H),
			6.77 – 7.80 (m, 16H),

		Aus-	physikalische Daten:
		beute	¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
			[min])
			10.26 (bs, 1H), 12.11
			(bs, 1H).
		:	
224		48.8	¹ H NMR (400 MHz,
(aus 216)	CI ^H		DMSO- d_6): $\delta = 1.34$ –
	OH OH		1.51(m, 2H), 1.58 –
			1.80 (m, 2H), 2.16 (t, J
			= 7.4 Hz, 2H), 2.91 -
	0		3.23 (m, 6H), 3.58 (s,
	Ü		3H), 3.68 (s, 2H), 4.33
			(s, 2H), 5.15 (s, 2H),
:			6.82 – 7.77 (m, 17H),
			10.12 (bs, 1H), 12.11
			(bs, 1H).
225	CI ^H	70.0	¹ H NMR (400 MHz,
(aus XXa	OH OH		DMSO-d ₆): $\delta = 1.36$ –
und 4-			1.52 (m, 2H), 1.59 –
Methoxy-			1.79 (m, 2H), 2.04 –
carbonyl-	ll B		2.24 (m, 2H), 2.89 -
benzyl-			3.26 (m, 6H), 3.81 (s,
chlorid			3H), 4.43 (s, 2H), 5.14
analog			(s, 2H), 6.76 – 8.13 (m,
211 und			17H), 10.24 (bs, 1H),
218)			12.09 (bs, 1H).

	T		
		Aus-	physikalische Daten:
		beute	¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
			[min])
226	QH OH	100	LC/MS = 4.09 min, m/z
(aus 216)		ŀ	= 552 (M+H).
	ОРОН		
227	QH QH	76.9	LC/MS = 3.60 min, m/z
(aus 212)			= 538 (M+H).
	ÓН		
228	О Н	78.9	LC/MS = 3.29 min, m/z
(aus 211)			= 539 (M+H).
	N OH		335 (141-11).
	\		
229	~	56.0	T C 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2 2
İ	OH	- 1	LC/MS = 3.42 min, m/z
(aus 214)		İ	= 568 (M+H).
	OHOH		
	Ö		
	~		

		Aus-	physikalische Daten:
		beute	lH-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
			[min])
230	QH OH	79.2	LC/MS = 3.32 min, m/z
(aus 215)	N		= 568 (M+H).
	→ T→OH		
231		76.2	LC/MS: 3.99 min, m/z
(aus 217)	N OH	-	= 558 (M+H).
		<u> </u>	

232: 4-[((4-carboxybutyl){2-[2-({4-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]benzyl}oxy)phenyl]-ethyl}amino)methyl]benzoesäure

27

mg

(0,037

mmol)

4-{[{2-[2-({4-[2-(4-{[Tert-

butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)ethyl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl}(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoesäuremethylester aus XXI werden in 10 ml THF gelöst. 0,03 ml Tetrabutylammoniumfluorid (1M Lösung in THF) werden zugegeben und die Lösung wird 1 Stunde bei RT gerührt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 2 ml Methanol gelöst. 0,05 ml Natronlauge 45% und 0,2 mL Dichlormethan werden zugegeben und die Lösung wird 8 Stunden bei RT gerührt. Die Mischung wird eingeengt, Wasser wird zugegeben und die Lösung wird mit Schwefelsäure sauer gestellt. Das Feststoff wird abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 20 mg (93% d.Th.)

¹H -NMR (300 MHz, MeOD): δ = 1.45 (m, 4H), 2.30 (t, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.00-3.40 (m), 4.80 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.60 (m, 2H), 6.90 -7.30 (10H), 7.50 (d, 2H), 8.00 (d, 2H).

Patentansprüche

- Verwendung von Verbindungen, welche auch in der Lage sind, die lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Angina pectoris, Ischämien und Herzinsuffizienz.
- Verwendung von Verbindungen, welche auch in der Lage sind, die lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Arteriosklerose, Hypertonie, thromboembolischen Erkrankungen, venösen Erkrankungen und fibrotischen Erkrankungen wie insbesondere Leberfibrose.
- 3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

$$(R^{3})_{m}$$
 $X-(R^{1})_{n}$ $U-A-R^{2}$ (I)

worin

V fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder S(O)₀ bedeutet,

worin

R⁴ unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes
 Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis
 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen

oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

- o 0, 1 oder 2 bedeutet,
- Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ oder CONR⁵ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

- R⁵ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- p 0, 1 oder 2 bedeutet,
- Wasserstoff, NR⁸R⁹, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR⁶, NO₂, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰, NR⁷CONR⁷R¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

- R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁷ unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes
 Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3
 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹³ bedeuten,

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann, worin

R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach
durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Hetero-

atomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁷, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR⁶, CN, NO₂, NR⁸R⁹, CONR¹⁵R¹⁶oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁵, R¹⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹⁸ bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

worin

R¹⁸ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu
4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10
Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂,
NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder
Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen
substituiert sein kann,

und

 R^{17}

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

R³ Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR¹⁹R²⁰ bedeutet,

worin

R¹⁹ und R²⁰

unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

W geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine Gruppe aus O, S(O)_q, NR²¹, CO oder CONR²¹ enthalten können, oder CO, NHCO oder OCO bedeutet,

worin

q 0, 1 oder 2 bedeutet,

R²¹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

U geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

A Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy , Halogenalkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR²²R²³ substituiert sein können,

worin

 R^{22} und R^{23}

jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carbonylalkyl oder Sulfonylalkyl bedeuten,

R² Tetrazolyl, COOR²⁴ oder CONR²⁵R²⁶ bedeutet.

worin

 R^{24}

Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen

 R^{25} und R^{26}

jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{27} bedeuten,

oder R²⁵ und R²⁶ zusammen ein fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, der N oder O enthalten kann,

worin

R²⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂,
Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus O, S(O)_r, NR²⁸, CO oder CONR²⁹, Aryl oder Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen enthalten können, wobei der Arylrest seinerseits einoder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Ketten durch eine Alkylkette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sind,

worin

r 0, 1 oder 2 bedeutet,

- R²⁸ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R²⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- n 1 oder 2 bedeutet;
- R¹ Tetrazolyl, COOR³⁰ oder CONR³¹R³² bedeutet,

worin

 \mathbb{R}^{30}

Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen

R³¹ und R³²

jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{33} bedeuten,

worin

R³³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halo-

genalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

sowie deren Stereoisomere und Salze.

4. Verbindungen nach Anspruch 3,

worin

V fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder S(O)₀ bedeutet,

- R⁴ unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- o 0, 1 oder 2 bedeutet,
- Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ oder CONR⁵ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wo-

bei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

worin

R⁵ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

Wasserstoff, NR⁸R⁹, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aro-Y matischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können, wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweig-Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR⁶, NO₂, NR⁸R⁹, NR^7COR^{10} , $NR^7CONR^7R^{10}$ oder $CONR^{11}R^{12}$ substituiert sein können,

- Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁷ unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- unabhängig voneinander Wasserstoff, geradket- R^8 , R^9 , R^{11} and R^{12} tiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹³ bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO2, NH2, NHCOR7, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder zwei Substituenten aus R8 und R9 oder R11 und R12 miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach
durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁷, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Oer verzweigtem Oer verzweigtem Ozyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR⁶, CN, NO₂, NR⁸R⁹, CONR¹⁵R¹⁶oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁵, R¹⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹⁸ bedeuten,

worin

R¹⁸ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu
4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10
Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy,
Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und

 R^{17}

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

- R³ Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
- W geradkettiges oder verzweigtes Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- U -CH₂- bedeutet,
- A Phenyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, substituiert sein können,

R² COOR²⁴ bedeutet,

worin

 R^{24}

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder CONR²⁹ enthalten können,

worin

R²⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

- n 1 oder 2 bedeutet;
- R¹ COOR³⁰ bedeutet,

worin

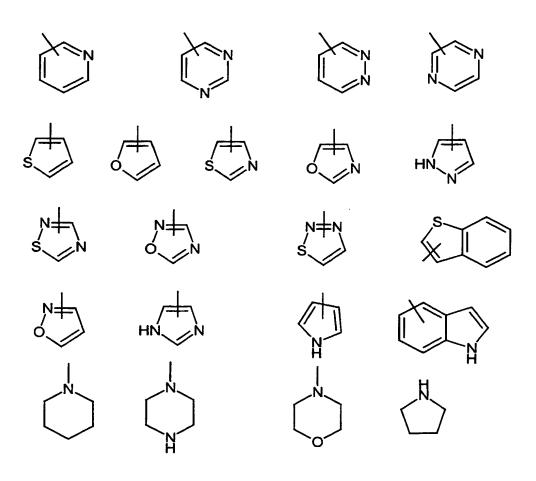
 R^{30}

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet. 5. Verbindungen nach Anspruch 3,

worin

V fehlt, O, S oder NR⁴ bedeutet,

- R⁴ Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
- Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,
- Y H, NR⁸R⁹, Cyclohexyl, Phenyl, Naphtyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe

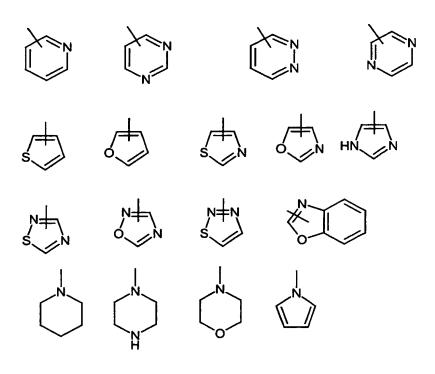


bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxylkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxylkoxyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

- R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁷ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,
 wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br,
 Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, sButyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann,
 oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹²
 miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen
 Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,
- R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁴, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

 R^{14}

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und

 R^{17}

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

- R³ Wasserstoff oder Fluor bedeutet,
- m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,
- W CH₂, -CH₂CH₂-, CH₂CH₂CH₂, CH=CHCH₂ bedeutet,

- U -CH₂- bedeutet,
- A Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,
- R² COOR²⁴ bedeutet,

worin

R²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können,

- R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- n 1 oder 2 bedeutet;
- R¹ COOR³⁵ bedeutet, worin

;

)

į

 R^{35}

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

6. Verbindungen nach Anspruch 3,

- V O bedeutet,
- Q geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,
- Y H, Cyclohexyl, Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe

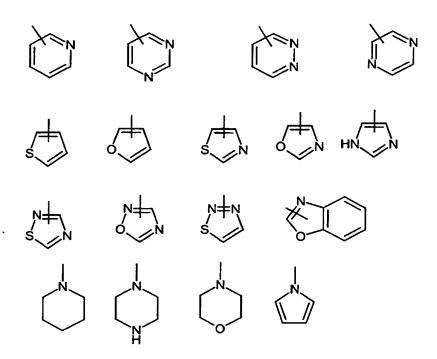
bedeutet,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigoder verzweigtes geradkettiges Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl oder verzweigtes mit geradkettiges 3 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

- R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁷ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann, oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,

R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach

durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

 R^{14}

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und

 R^{17}

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoff-

atomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

- R³ Wasserstoff oder Fluor bedeutet.
- m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,
- W -CH₂- oder -CH₂CH₂- bedeutet,
- U -CH₂- bedeutet,
- A Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,
- R² COOR²⁴ bedeutet,

worin

R²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

- X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können, worin
 - R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

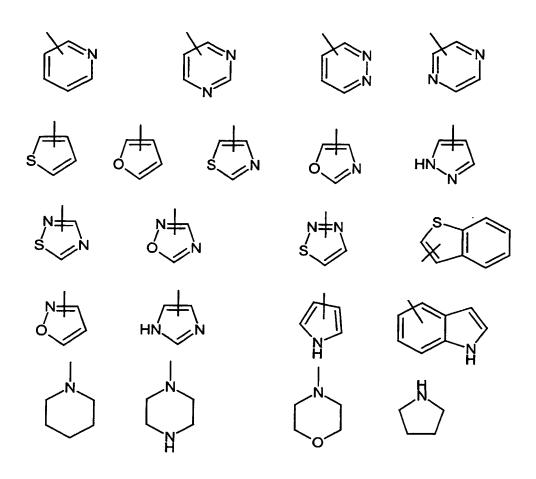
- n 1 oder 2 bedeutet;
- R¹ COOR³⁵ bedeutet,

worin

R³⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

7. Verbindungen nach Anspruch 3,

- V O bedeutet,
- Q geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,
- Y H, Cyclohexyl, Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe

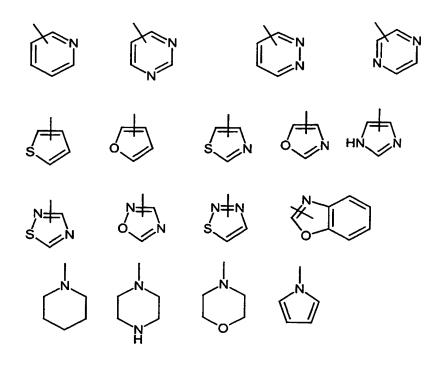


bedeutet,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit bis Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

- R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁷ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann, oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,
- R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

;

)

j



 R^{14}

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

PCT/EP00/08469

und

 R^{17}

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

- R³ Wasserstoff oder Fluor bedeutet,
- m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,
- W -CH₂- oder -CH₂CH₂- bedeutet,

- U -CH₂- bedeutet,
- A Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,
- R² COOH bedeutet,
- X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können, worin
 - R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- n 1 oder 2 bedeutet;
- R¹ COOH bedeutet.
- 8. Verbindungen nach Anspruch 3,

worin

- V O bedeutet,
- Q CH₂ bedeutet,



- Phenyl bedeutet, das mit einem Rest substituiert ist, der aus der Gruppe, bestehend aus 2-Phenylethyl, Cyclohexyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Cyanophenyl, 4-Chlorphenoxy, 4-Methoxyphenoxy, 4-Trifluormethylphenoxy, 4-Cyanophenoxy, 4-Methylphenyl ausgewählt ist,
- R³ Wasserstoff oder Fluor bedeutet,
- m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,
- W -CH₂CH₂- bedeutet,
- U -CH₂- bedeutet,
- A Phenyl bedeutet,
- R² COOH bedeutet, wobei R2 in 4-Position zum Rest U angeordnet ist,
- X (CH₂)₄ bedeutet,
- R¹ COOH bedeutet.
- 9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man
 - [A] Verbindungen der Formel (II)

$$(R^3)_m$$
 $W-N$
 $U-A-R^2$
 (II)

mit Verbindungen der Formel (III)

$$E-X-R^1$$
 (III)

umsetzt,

worin

R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

[B] Verbindungen der Formel (IV)

mit Verbindungen der Formel (V)

$$(R^3)_m$$
 W —E (V)

umsetzt,

worin

R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

[C] Verbindungen der Formel (VI)

$$(R^3)_m$$
 $W \longrightarrow \begin{array}{c} \downarrow \\ \downarrow \\ \downarrow \\ Q \\ \downarrow \end{array}$ (VI)

mit Verbindungen der Formel (VII)

umsetzt,

worin

R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

[D] Verbindungen der Formel (VIII),

$$(R^3)_m$$
 $W-N-X-R^1$ Va $A-R^2$ (VIII)

worin

Va

für O oder S steht und

W,A, X, U, R¹, R², R³ und m die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben

mit Verbindungen der Formel (IX)

umsetzt,

worin

Q, Y die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

[E] Verbindungen der Formel (X),

$$(R^3)_m$$
 $W-N-X-R^1_b$
 V
 Q
 Q
 Q

worin

R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

R¹_b und R²_b jeweils unabhängig für CN oder COOAlk stehen, wobei
Alk für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest
mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

mit wässrigen Lösungen starker Säuren oder starker Basen in die entsprechenden freien Carbonsäuren überführt.

oder

[F] Verbindungen der Formel (XI)

$$(R^3)_m$$
 $W-N-X-R^1$
 U_A-R^2
 (XI)

worin

R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

L für Br, I oder die Gruppe CF₃SO₂-O steht,

mit Verbindungen der Formel (XII)

$$M-Z$$
 (XII)

worin

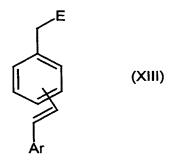
M für einen Aryl oder Heteroarylrest, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylrest oder Cycloalkylrest oder für einen Arylalkyl, einen Arylalkenyl- oder einen Arylalkinylrest steht,

Z für die Gruppierungen -B(OH)₂, -CH≡CH, -CH=CH₂ oder -Sn(nBu)₃ steht

in Gegenwart einer Palladiumverbindung, gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe und in Gegenwart einer Base umsetzt;

oder

[G] Verbindungen der Formel (XIII)



worin

- Ar für einen Aryl oder Heteroarylrest steht,
- E eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird.

nach Verfahren D mit Verbindungen der Formel (VIII) umsetzt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XIV)

$$(R^3)_m$$
 W
 N
 $A-R^2$
 (XIV)

mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators hydriert.

10. Verbindungen der Formel (II)

$$(R^3)_m$$
 $W-N$
 $U-A-R^2$
 (II)

worin

V, Q, Y, R^3 , m, W, N, U, A and R^2

die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben.

11. Verbindungen der Formel (IV)

$$\begin{array}{ccc}
H \\
N - X - R^1 \\
U \\
A - R^2
\end{array} (IV)$$

worin

U, A, X, R¹ und R²

die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben.

12. Verbindungen der Formel (VI)

$$(R^3)_m$$
 W X R^1 (VI)

worin

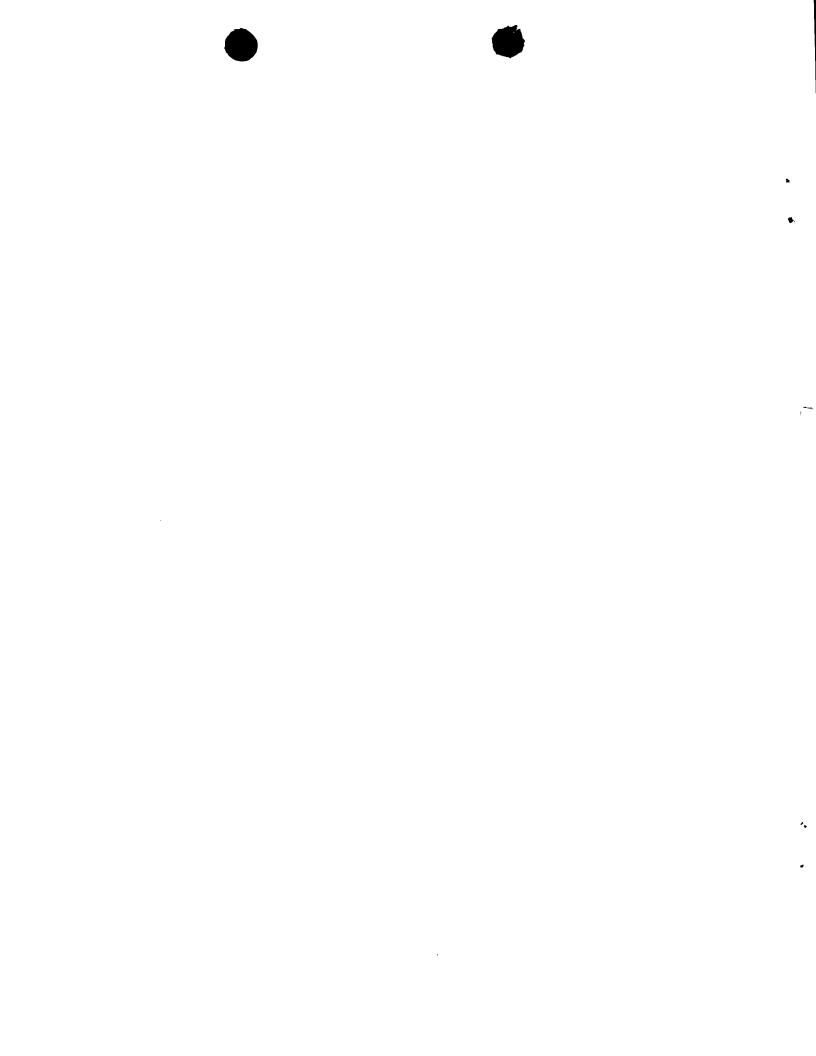
V, Q, Y, R^3 , m, W, X and R^1

die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben.

- 13. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche.
- 14. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
- 15. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Angina pectoris, Ischämien und Herzinsuffizienz.
- 16. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung

von Hypertonie, thromboembolischen Erkrankungen, Arteriosklerose und venösen Erkrankungen.

- 17. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von fibrotischen Erkrankungen.
- 18. Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die fibrotische Erkrankung Leberfibrose ist.



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmeld Le A 33 878-W0	WI VORGEHEN	siehe Mitteilung über Recherchenberichts (I zutreffend, nachstehe	die Übermittlung des internationalen Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit nder Punkt 5
Internationales Aktenzeich PCT/EP 00/08469	(Tag/Monat/Jahr)	meldedatum	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jal
Anmelder		3/2000	13/09/1999
BAYER AKTIENGESE	ELLSCHAFT ET AL.		
Dieser internationale Reche Artikel 18 übermittelt. Eine	erchenbericht wurde von der Internation Kopie wird dem Internationalen Büro üb	alen Recherchenbehörde e ermittelt.	rstellt und wird dem Anmelder gemäß
Dieser internationale Reche	erchenbericht umfaßt insgesamt <u>6</u> ninaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in	Blätter. diesem Bericht genannten	Unterlagen zum Stand der Technik bei.
1. Grundlage des Beric			
 a. Hinsichtlich der Sp durchgeführt word 	prache ist die internationale Recherche len, in der sie eingereicht wurde, sofem	and diocont and though	anderes angegeben ist.
			gereichten Übersetzung der internationalen
Recherche auf der	der internationalen Anmeldung offenban Grundlage des Sequenzprotokolls durc	ten Nucleotid- und/oder A chgeführt worden, das	Aminosāuresequenz ist die internationale
m der inter	nationalen Anmeldung in Schriftlicher Fo	orm enthalten ist.	
zusammen	n mit der internationalen Anmeldung in o	omputerlesbarer Form einge	ereicht worden ist.
Del del Bel	norde nachträglich in schriftlicher Form e	eingereicht worden ist.	
Dei der Ber	hörde nachträglich in computerlesbarer i	Form eingereicht worden ist	
			I nicht über den Offenbarungsgehalt der
wurde vorg	ng, daß die in computerlesbarer Form ei elegt.	rfaßten informationen dem	schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen,
Bestimmte	Ansprüche haben sich als nicht rech	nerchierbar erwiesen (sieh	e Feld I).
· mangeinde	Einheitlichkeit der Erfindung (siehe F	Feld II).	
. Hinsichtlich der Bezeich	hnung der Erfindung		
	n Anmelder eingereichte Wortlaut geneh	nmiat.	
wurde der W	Vortlaut von der Behörde wie folgt festge	esetzt:	
Hinsichtlich der Zusamn	nenfassung		
Anmelder ka	n Anmelder eingereichte Wortlaut genehr fortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld um der Behörde innerhalb eines Monats berichts eine Stellungnahme vorlegen.	00	ron der Behörde festgesetzt. Der ndung dieses internationalen
	Zeichnungen ist mit der Zusammenfass		
wie vom Anm	nelder vorgeschlagen	oung zu veronentlichen: Abb	
			keine der Abb.
Well der Anm	elder selbst keine Abbildung vorgeschla	men hat	



WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-2 beziehen sich auf der Verwendung von Verbindungen, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenschaft, nämlich dass die "löslich Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren" sind.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Verbindungen, die diese Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Verbindung liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verbindung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht.

Zusätzlich beziehen sich die geltenden Patentansprüche 3-18 auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen des Ausführungsbeispiels und die Verbindungen die im Anspruch 6 beschrieben sind, mit den folgenden Definitionen für die folgende Reste:

Q = Geradkettiges Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen

R3 = Wasserstoff, Halogen

W = -CH2-, -CH2CH2-, -CH2CH2CH2-

A = Phenyl oder 2-pyridin (substituiert wie in Anspr. 6 beschreiben)

R2 = COOR24, immer para Stellung.

Ansprüche 10-18 wurden ebenfalls unter Verwendung der o.a Beschränkungen recherchiert.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt.



WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/	210		
Dies gilt auch für d internationalen Rech für den Fall, daß de PCT neue Patentanprü	erchenberichtes ge r Anmelder im Zuge	atentansnri	iche nach Erhalt de den (Art. 19 PCT), nrens gemäß Kapitel	es oder II



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen 00/08469

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGES TAN IPK 7 C07C229/38 C07D239/30 TANDES

A61K31/195

A61K31/24

C07D277/24 A61K31/505 C07D271/04 A61K31/426

C07D285/06 A61K31/33

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 CO7C CO7D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 053 434 A (AMERICAN HOSPITAL SUPPLY CORP) 9. Juni 1982 (1982-06-09) Seite 1, Zeile 5 - Zeile 10 Seite 2, Zeile 22 -Seite 5, Zeile 16 Beispiele XV,XVI,XVIII,XIX; Tabelle I	1-18
A	DE 196 42 255 A (BAYER AG) 16. April 1998 (1998-04-16) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-18
A	US 4 629 737 A (CANTELLO BARRIE C C) 16. Dezember 1986 (1986-12-16) Spalte 1, Zeile 1 -Spalte 3, Zeile 25 Anspruch 1	1-13
	-/	

X	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen
---	---

Siehe Anhang Patentfamilie

- Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erschelnen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmekledatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundellegenden Prinzips oder der ihr zugrundellegenden Theorie angegeben ist
- Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen verberen besonderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. Dezember 2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016

14/12/2000

Bevollmächtigter Bediensteter

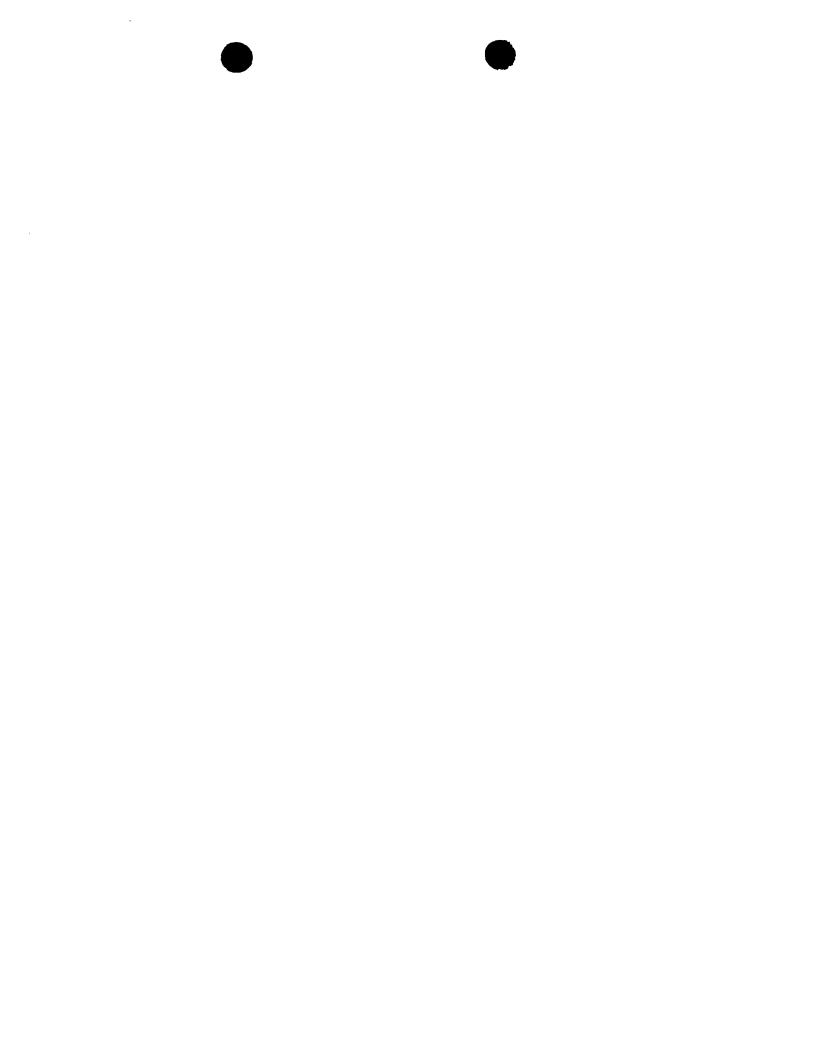
O'Sullivan, P



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PC 00/08469

C.(Fortsetz	zung) ALS WESENTLICH ANGESEMME UNTERLAGEN	
Kategorie°	Bezelchnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 3 646 145 A (THIELE KURT) 29. Februar 1972 (1972-02-29) Spalte 1, Zeile 67 -Spalte 2, Zeile 56 Spalte 3, Zeile 62 -Spalte 4, Zeile 16	1-18
4	US 4 483 867 A (SVAHN CARL M E ET AL) 20. November 1984 (1984-11-20) Zusammenfassung	1-18
	US 4 154 837 A (KOBINGER WALTER ET AL) 15. Mai 1979 (1979-05-15) Zusammenfassung Beispiel 2	1-18



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT 00/08469 Patent document ublication Patent family Publication cited in search report date member(s) date EP 0053434 Α 09-06-1982 AT 17716 T 15-02-1986 AU 546152 B 15-08-1985 CA 1183148 A 26-02-1985 DE 3173674 D 13-03-1986 DK 334982 A,B, 27-07-1982 EG 15685 A 30-12-1986 EP 0065963 A 08-12-1982 GR 76307 A 04-08-1984 IL 64346 A 30-12-1988 JP 6017345 B 09-03-1994 JP 57502124 T 02-12-1982 KR 8801827 B 20-09-1988 MX 154732 A 08-12-1987 NO 822522 A 21-07-1982 NO 161799 B 19-06-1989 NZ 198945 A 13-09-1985 RO 85556 A 15-03-1985 WO 8201870 A 10-06-1982 US 4450173 A 22-05-1984 ZA 8107931 A 30-03-1983 DE 19642255 Α 16-04-1998 ΑU 5049498 A 11-05-1998 BR 9712304 A 31-08-1999 CZ 9901292 A 14-07-1999 WO 9816223 A 23-04-1998 EP 0932403 A 04-08-1999 NO 991685 A 09-04-1999 PL 332719 A 11-10-1999 SK 46599 A 14-02-2000 US 4629737 Α 16-12-1986 AU 557743 B 08-01-1987 AU 1682683 A 23-02-1984 CA 1253870 A 09-05-1989 DE 3368258 D 22-01-1987 EP 0099707 A 01-02-1984 ES 524174 D 16-11-1984 ES 8501358 A 16-02-1985 JP 59031740 A 20-02-1984 NZ 204901 A 06-03-1987 ZA 8305126 A 27-06-1984 US 3646145 Α 29-02-1972 DE 1593837 A 29-10-1970 CH 503694 A 28-02-1971 CH 543480 A 14-12-1973 DK 129002 B 05-08-1974 FR 8074 M 15-07-1970 GB 1191988 A 13-05-1970 JP 51020500 B 25-06-1976 NL 6902911 A,B 27-08-1970 US 4483867 Α 20-11-1984 AT 12224 T 15-04-1985 CA 1202637 A 01-04-1986 DE 3262698 D 25-04-1985 DK 509382 A,B, 18-05-1983 EP 0079872 A 25-05-1983 FI 823923 A,B, 18-05-1983 HK 49688 A 15-07-1988 JP 1665602 C 19-05-1992

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

International Application No



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PC 00/08469

		T		PU	00/08469
Patent document cited in search repor	t	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 4483867	Α		JP	3026183 B	10-04-1991
			JP	58092611 A	02-06-1983
			NO	823836 A,B,	18-05-1983
US 4154837	 А	15-05-1979	nr	0700000	
00 110 1007	^	15-05-19/9	DE	2702600 A	27-07-1978
			AT	361480 B	10-03-1981
			AT	11078 A	15-08-1980
			TA TA	361485 B	10-03-1981
			AU	614979 A	15-08-1980
				516692 B	18-06-1981
			AU Be	3258178 A	26-07-1979
			BG	863160 A	20-07-1978
			CA	28573 A	15-05-1980
			CH	1106846 A	11-08-1981
			CS	640227 A	30-12-1983
			DD	195653 B 135283 A	29-02-1980
			DK	30578 A,B,	25-04-1979
			ES	465455 A	23-07-1978
			FI	773717 A,B,	16-09-1978
			FR	2378014 A	23-07-1978
			GB	1568021 A	18-08-1978
			GR	64093 A	21-05-1980 22-01-1980
			HK	60083 A	02-12-1983
			HÜ	176895 B	28-05-1981
			ΪĒ	46376 B	18-05-1983
			ĪĹ	53857 A	27-02-1981
			ĪŤ	1102816 B	07-10-1985
			JP	53092786 A	15-08-1978
			LU	78919 A	09-04-1979
			MY	27584 A	31-12-1984
			NL	7800717 A	25-07-1978
			NO	780214 A,B,	25-07-1978
			NZ	186287 A	08-10-1980
			PH	13911 A	04-11-1980
			PL	204134 A	02-07-1979
			PT	67561 A,B	01-02-1978
			RO	72911 A	24-11-1981
			SE	_444433 B	14-04-1986
			SE	7800739 A	23-07-1978
			SG	42883 G	11-01-1985
			SU	677654 A	30-07-1979
			YU	13478 A	21-01-1983
			ZA	7800365 A	26-09-1979



(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum 22. März 2001 (22.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 01/19780 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 229/38, C07D 239/30, 277/24, 271/04, 285/06, A61K 31/195, 31/24, 31/505, 31/426, 31/33
- (21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP00/08469

(22) Internationales Anmeldedatum:

31. August 2000 (31.08.2000)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

199 43 635.5 13. September 1999 (13.09.1999)

- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ALONSO-ALIJA, Cristina [ES/DE]; Feuerbachstrasse 7, D-42781 Haan (DE). HEIL, Markus [DE/DE]; Am Weissen Stein 43a, D-42799 Leichlingen (DE). FLUBACHER, Dietmar [DE/DE]; Walderstrasse 352, D-40724 Hilden (DE). NAAB, Paul [DE/DE]; Amalienstrasse 29, D-42287 Wuppertal (DE). PERNERSTORFER, Josef [AT/DE]; Alsenstrasse 19, D-42103 Wuppertal (DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 109, D-42651 Solingen (DE). WUNDER, Frank [DE/DE]; Viktoriastrasse 91, D-42115 Wuppertal (DE). DEMBOWSKY, Klaus [DE/US]; 289 Shawmut Avenue,

Boston, MA 02116 (US). PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, D-42327 Wuppertal (DE). STAHL, Elke [DE/DE]; Reuterstrasse 124, D-51467 Bergisch Gladbach (DE).

- (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

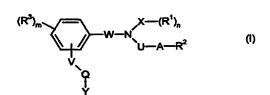
-- mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 7. September 2001

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL DERIVATIVES OF DICARBOXYLIC ACID HAVING PHARMACEUTICAL PROPERTIES

(54) Bezeichnung: NEUARTIGE AMINODICARBONSÄUREDERIVATE MIT PHARMAZEUTISCHEN EIGENSCHAFTEN



- (57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) as well as the salts and stereoisomers thereof used in the production of medicaments for the treatment of cardiovascular diseases.
- (57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I) sowie deren Salze und Stereoisomere, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

WO 01/19780

		•
		•

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C229/38 C07D239/30

A61K31/195 A61K31/24

C07D277/24 A61K31/505 C07D271/04 A61K31/426 CO7D285/06 A61K31/33

Relevant to daim No.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 CO7C CO7D A61K

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages

	l		
Α	EP 0 053 434 A (AMERICAN HOSPI CORP) 9 June 1982 (1982-06-09) page 1, line 5 - line 10 page 2, line 22 -page 5, line examples XV,XVI,XVIII,XIX; ta	16	1-18
A	DE 196 42 255 A (BAYER AG) 16 April 1998 (1998-04-16) cited in the application claims		1-18
Α	US 4 629 737 A (CANTELLO BARRI 16 December 1986 (1986-12-16) column 1, line 1 -column 3, 1 claim 1		1-13
X Fur	ther documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed	in annex.
A docum consi *E* earlier	ategories of cited documents: ent defining the general state of the art which is not dered to be of particular relevance document but published on or after the international	"T" later document published after the into or priority date and not in conflict with cited to understand the principle or the invention "X" document of particular relevance; the	the application but eory underlying the
"L" docum which citatic "O" docum other "P" docum	date ent which may throw doubts on priority claim(s) or n is cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified) nent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means nent published prior to the international filing date but than the priority date claimed	cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the de "Y" document of particular relevance; the cannot be considered to involve an indocument is combined with one or ments, such combination being obvious in the art. '&" document member of the same patent	It be considered to occument is taken alone claimed invention eventive step when the ore other such docu- pus to a person skilled
"L" docum which citatik "O" docum other "P" docum later	ent which may throw doubts on priority claim(s) or n is cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified) ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means nent published prior to the international filing date but	cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the do "Y" document of particular relevance; the cannot be considered to involve an indocument is combined with one or ments, such combination being obvious in the art.	It be considered to occurrent is taken alone claimed invention invention inventive step when the ore other such docu-
"L" docum which citatik "O" docum other "P" docum later	ent which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified) nent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means nent published prior to the international filing date but than the priority date claimed	cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the de "Y" document of particular relevance; the cannot be considered to involve an indocument is combined with one or ments, such combination being obvious in the art. '&" document member of the same patent	It be considered to occurrent is taken alone claimed invention invention inventive step when the ore other such docu-
"L" docum which citatik "O" docum other "P" docum later	ent which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another on or other special reason (as specified) enterting to an oral disclosure, use, exhibition or means ent published prior to the international filing date but than the priority date claimed	cannot be considered novel or cannot involve an inventive step when the description of particular relevance; the cannot be considered to involve an indocument is combined with one or ments, such combination being obvious in the art. '&' document member of the same patent Date of mailing of the international second	It be considered to occurrent is taken alone claimed invention invention inventive step when the ore other such docu-

2

INTERN ONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 00/08469

	PCT/EP 00/08469					
	ntinuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ORV Citation of document, with indication where appropriate of the relevant passages. Relevant to claim No.					
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.				
A	US 3 646 145 A (THIELE KURT) 29 February 1972 (1972-02-29) column 1, line 67 -column 2, line 56 column 3, line 62 -column 4, line 16	1-18				
А	US 4 483 867 A (SVAHN CARL M E ET AL) 20 November 1984 (1984-11-20) abstract	1-18				
A	US 4 154 837 A (KOBINGER WALTER ET AL) 15 May 1979 (1979-05-15) abstract example 2	1-18				





International application No. PCT/EP 00/08469

Continuation of box I.2

Claims Nos. 1-2 relate to the use of compounds which are respectively characterized by a deisrable property, ie the « soluble guanylactcyclases can be stimulated independently from the haeme group located in the enzyme ».

The patent claims therefore include all compounds which exhibit this property. However, only a small proportion of the above compounds are supported by the description according to the terms of PCT Article 5. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required dsiclose to such an extent that a meaningful search is impossible. The patent claims also lack clarity as required by PCT Article 6, wherein an attempt is made to define the compound by a respectively desired result. This lack of clarity is such that a meaningful search encompassing the entire range of protection sought is also impossible.

In addition, patent claims nos. 3-18 relate to a disproportionately large number of possible compounds, whereby only a small proportion of the above are supported by the description according to the terms of PCT Article 6 and/or can be considered disclosed under the terms of PCT Article 5. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. For this reason, the search was directed at parts of the claims which appear to be supported and disclosed according to the above-mentioned terms.i.e. the parts relating to the compounds embodied in the examples and the compounds described in Claim No. 6, with the following definitions for the following radicals:

Q = straight-chain alkylene with up to 9 carbon atoms

R3 = hydrogen, halogen

W=-CH2-, -CH2CH2-, -CH2CH2CH2-

A = Phenyl or 2-pydirin (substituted as described in Claim No. 6)

R2 = C00R24, always in para position.

Claims Nos. 10-18 were also searched subject to the above-mentioned restrictions

The applicant is reminded that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The EPO, in its capacity as the authority entrusted with the internal preliminary examination, does not as a general rule conduct a preliminary examination of subject matter for which no search report is available. This also applies to the case where the patent claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or to the case where the applicant provides new patent claims pursuant to the procedure mentioned in PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

mation on patent family members

ernational Application No
PCT/EP 00/08469

Patent document		Publication		atent family	Publication
cited in search report		date	r	nember(s)	date
EP 0053434	Α	09-06-1982	AT	17716 T	15-02-1986
L1 0035454	•		AU	546152 B	15-08-1985
			CA	1183148 A	26-02-1985
			DE	3173674 D	13-03-1986
			DK	334982 A,B,	27-07-1982
			EG	15685 A	30-12-1986
			EP	0065963 A	08-12-1982
			GR	76307 A	04-08-1984
			IL	64346 A	30-12-1988
			JP	6017345 B	09-03-1994
			JP	57502124 T	02-12-1982
				8801827 B	20-09-1988
			KR		08-12-1987
			MX	154732 A	
			NO	822522 A	21-07-1982
			NO	161799 B	19-06-1989
			NZ	198945 A	13-09-1985
			RO	85556 A	15-03-1985
			WO	8201870 A	10-06-1982
			US	4450173 A	22-05-1984
			ZA	8107931 A	30-03-1983
DE 19642255	A	16-04-1998	AU	5049498 A	11-05-1998
52 25 0 .220 0			BR	9712304 A	31-08-1999
			CZ	9901292 A	14-07-1999
			WO	9816223 A	23-04-1998
			EP	0932403 A	04-08-1999
			NO	991685 A	09-04-1999
			PL	332719 A	11-10-1999
			SK	46599 A	14-02-2000
US 4629737		16-12-1986	AU	557743 B	08-01-1987
UJ TULSIJI	, ,	10 10 1000	AU	1682683 A	23-02-1984
			CA	1253870 A	09-05-1989
			DE	3368258 D	22-01-1987
			EP	0099707 A	01-02-1984
			ES	524174 D	16-11-1984
			ES	8501358 A	16-02-1985
			JP	59031740 A	20-02-1984
					06-03-1987
			NZ	204901 A	27-06-1984
			ZA 	8305126 A	
US 3646145	Α	29-02-1972	DE	1593837 A	29-10-1970
			CH	503694 A	28-02-1971
			CH	543480 A	14-12-1973
			DK	129002 B	05-08-1974
			FR	8074 M	15-07-1970
			GB	1191988 A	13-05-1970
			JP	51020500 B	25-06-1976
			NL	6902911 A,B	27-08-1970
US 4483867	А	20-11-1984	AT	12224 T	15-04-1985
33 +100007	••	_=	CA	1202637 A	01-04-1986
			DE	3262698 D	25-04-1985
			DK	509382 A,B,	18-05-1983
			EP	0079872 A	25-05-1983
			FI	823923 A,B,	18-05-1983
			HK	49688 A	15-07-1988
				77/UU A	10 01 100
			JP	1665602 C	19-05-1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information atent family members

Interna... plication No PCT/EP 00/08469

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date	
US 4483867 A		JP	3026183 B	10-04-1991	
		JP	58092611 A	02-06-1983	
		NO	823836 A,B,	18-05-1983	
				10 05 1905	
US 4154837 A	15-05-1979	DE	2702600 A	27-07-1978	
		AT	361480 B	10-03-1981	
		AT	11078 A	15-08-1980	
		AT	361485 B	10-03-1981	
		AT	614979 A	15-08-1980	- 1
		AU	516692 B	18-06-1981	
		ΑŬ	3258178 A	26-07-1979	
		BE	863160 A	20-07-1978	- 1
		BG	28573 A	15-05-1980	i
		CA	1106846 A	11-08-1981	- [
		СН	640227 A	30-12-1983	
		CS	195653 B	29-02-1980	- 1
		DD	135283 A	25-04-1979	
		DK	30578 A,B,	23-07-1978	- 1
		ES	465455 A	16-09-1978	
		FI	773717 A,B,	23-07-1978	
		FR	2378014 A	18-08-1978	
		GB	1568021 A	21-05-1980	
		GR	64093 A	22-01-1980	l
		HK	60083 A	02-12-1983	- 1
		HU	176895 B	28-05-1981	
		ΙE	46376 B	18-05-1983	
		IL	53857 A	27-02-1981	
		IT	1102816 B	07-10-1985	
		JP	53092786 A	15-08-1978	ĺ
		LU	78919 A	09-04-1979	
		MY	27584 A	31-12-1984	
		NL	7800717 A	25-07-1978	1
		NO	780214 A,B,	25-07-1978	
		NZ	186287 A	08-10-1980	
		PH	13911 A	04-11-1980	
		PĹ	204134 A	02-07-1979	
		PT	67561 A,B	01-02-1978	ļ
		RO	72911 A	24-11-1981	
		SE	444433 B	14-04-1986	
		SE	7800739 A	23-07-1978	
		SG	42883 G	11-01-1985	
		SU	677654 A	30-07-1979	- 1
		YU	13478 A	21-01-1983	- 1
		ZA	7800365 A	26-09-1979	



INTERNATIONALER RECEPTOR REPORT

ktenzeichen PCT/EP 00/08469

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07C229/38 C07D239/30

A61K31/195

A61K31/24

CO7D277/24 A61K31/505 C07D271/04 A61K31/426

C07D285/06 A61K31/33

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 CO7C CO7D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

Kategorie°	Bozoichnung der Veröffentlichung grund aufant die bereit	
valeyone-	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erfordertich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 053 434 A (AMERICAN HOSPITAL SUPPLY CORP) 9. Juni 1982 (1982-06-09) Seite 1, Zeile 5 - Zeile 10 Seite 2, Zeile 22 -Seite 5, Zeile 16 Beispiele XV,XVI,XVIII,XIX; Tabelle I	1-18
1	DE 196 42 255 A (BAYER AG) 16. April 1998 (1998-04-16) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-18
A	US 4 629 737 A (CANTELLO BARRIE C C) 16. Dezember 1986 (1986-12-16) Spalte 1, Zeile 1 -Spalte 3, Zeile 25 Anspruch 1	1-13

X Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie
Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :	*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum
'A' Veröffentlichung, die den altgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist	Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der
E ätteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist	Emndung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"I * Veröffentlichung die gegignet ist einen Driestifften und der den de	"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung

- /eröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er-scheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie
- ausgeführt)
- O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 Pe Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 7. Dezember 2000 14/12/2000 Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Bevollmächtigter Bediensteter

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016

O'Sullivan, P



PCT/EP 00/08469

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Α	US 3 646 145 A (THIELE KURT) 29. Februar 1972 (1972-02-29) Spalte 1, Zeile 67 -Spalte 2, Zeile 56 Spalte 3, Zeile 62 -Spalte 4, Zeile 16	1-18
A	US 4 483 867 A (SVAHN CARL M E ET AL) 20. November 1984 (1984-11-20) Zusammenfassung	1-18
A	US 4 154 837 A (KOBINGER WALTER ET AL) 15. Mai 1979 (1979-05-15) Zusammenfassung Beispiel 2	1-18

2

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-2 beziehen sich auf der Verwendung von Verbindungen, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenschaft, nämlich dass die "löslich Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren" sind.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Verbindungen, die diese Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Verbindung liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verbindung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht.

Zusätzlich beziehen sich die geltenden Patentansprüche 3-18 auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen des Ausführungsbeispiels und die Verbindungen die im Anspruch 6 beschrieben sind, mit den folgenden Definitionen für die folgende Reste:

Q = Geradkettiges Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen

R3 = Wasserstoff, Halogen

W = -CH2-, -CH2CH2-, -CH2CH2CH2-

A = Phenyl oder 2-pyridin (substituiert wie in Anspr. 6 beschreiben)

R2 = COOR24, immer para Stellung.

Ansprüche 10-18 wurden ebenfalls unter Verwendung der o.a Beschränkungen recherchiert.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt.

		Internationales Aktenzeichen PCTÆP 00 Ø8	469
WEITERE ANGABEN	PCT/ISA/	210	
	nenberichtes ge nmelder im Zuge	atentansprüche nach Erhalt des ändert wurden (Art. 19 PCT), oder des Verfahrens gemäß Kapitel II	

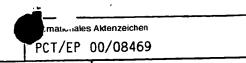
INTERNATIONALER RECHEIT ENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur se Patentfamilie gehören

Internal denzeichen
PCT/EP 00/08469

Im Recherchenbericht Datum der		PCT/EP 00/08469			
angeführtes Patentdok	cnt cument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0053434	Α	09-06-1982	AT	17716 T	15-02-1986
			AU	546152 B	15-08-1985
			CA	1183148 A	26-02-1985
			DE	3173674 D	13-03-1986
			DK	334982 A,B,	
			EG	15685 A	27-07-1982
			EP	0065963 A	30-12-1986
			GR	76307 A	08-12-1982
			IL	64346 A	04-08-1984
			JP	6017345 B	30-12-1988
			JP	57502124 T	09-03-1994
			KR	8801827 B	02-12-1982
			MX	154732 A	20-09-1988
			NO		08-12-1987
			NO	822522 A	21-07-1982
			NZ	161799 B	19-06-1989
			RO	198945 A	13-09-1985
				85556 A	15-03-1985
			WO US	8201870 A	10-06-1982
			ZA	4450173 A	22-05-1984
				8107931 A 	30-03-1983
DE 19642255	Α	16-04-1998	AU	5049498 A	11-05-1998
			BR	9712304 A	31-08-1999
			CZ	9901292 A	14-07-1999
			MO	9816223 A	23-04-1998
			EP	0932403 A	04-08-1999
			NO	991685 A	09-04-1999
			PL	332719 A	11-10-1999
			SK 	46599 A	14-02-2000
US 4629737	Α	16-12-1986	AU	557743 B	08-01-1987
			AU	1682683 A	23-02-1984
			CA	1253870 A	09-05-1989
			DE	3368258 D	22-01-1987
			EP	0099707 A	01-02-1984
			ES	524174 D	16-11-1984
			ES	8501358 A	16-02-1985
			JP	59031740 A	20-02-1984
			NZ	204901 A	06-03-1987
			ZA	8305126 A	27-06-1984
US 3646145	Α	29-02-1972	DE	1593837 A	29-10-1970
			CH	503694 A	28-02-1971
			CH	543480 A	14-12-1973
			DK	129002 B	05-08-1974
			FR	8074 M	15-07-1970
			GB	1191988 A	13-05-1970
			JP	51020500 B	25-06-1976
			NL 	6902911 A,B	27-08-1970
US 4483867	Α	20-11-1984	AT	12224 T	15-04-1985
			CA	1202637 A	01-04-1986
			DE	3262698 D	25-04-1985
			DK	509382 A,B,	18-05-1983
			EP	0079872 A	25-05-1983
			FI	823923 A,B,	18-05-1983
					-0 00 1000
			HK Jp	49688 A 1 1665602 C	15-07-1988 19-05-1992

INTERNATIONALER ECHERCHENBERICHT



Aligabeti zu veroneimienen			PUI/ER U	
Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		lied(er) der entfamilie	Datum der Veröffentlichung
		JP	3026183 B	10-04-1991
US 4483867 A			58092611 A	02-06-1983
		NO	823836 A,B,	18-05-1983
				27-07-1978
US 4154837 A	15-05-1979	DE	2702600 A	10-03-1981
		AT	361480 B	15-08-1980
		AT	11078 A	10-03-1981
		AT	361485 B	15-08-1980
		AT	614979 A	18-06-1981
		AU	516692 B	26-07-1979
		AU	3258178 A	20-07-1978
		BE	863160 A	15-05-1980
		BG	28573 A	11-08-1981
		CA	1106846 A	30-12-1983
		CH	640227 A 195653 B	29-02-1980
		CS	135283 A	25-04-1979
		DD	30578 A,B,	23-07-1978
		DK	465455 A	16-09-1978
		ES FI	773717 A,B,	23-07-1978
		FR FR	2378014 A	18-08-1978
		GB	1568021 A	21-05-1980
		GR	64093 A	22-01-1980
		HK	60083 A	02-12-1983
		HU	176895 B	28-05-1981
		IE	46376 B	18-05-1983
		ĪL	53857 A	27-02-1981
		ĪŢ	1102816 B	07-10-1985
		JP	53092786 A	15-08-1978
		ĽÜ	78919 A	09-04-1979
		MY	27584 A	31-12-1984
		NL	7800717 A	25-07-1978
		NO	780214 A,B,	25-07-1978
		NZ	186287 A	08-10-1980
		PH	13911 A	04-11-1980
		PL	204134 A	02-07-1979
		PT	67561 A,B	01-02-1978
		RO	72911 A	24-11-1981
		SE	444433 B	14-04-1986
		SE	7800739 A	23-07-1978
		SG	42883 G	11-01-1985
		SU	677654 A	30-07-1979
		YU	13478 A	21-01-1983
		ZA	7800365 A	26-09-1979

INTERNATION SEARCH REPORT



A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C229/38 C07D

A61K31/195

Ĉ07D239/30 A61K31/24

C07D277/24 A61K31/505 C07D271/04 A61K31/426 C07D285/06 A61K31/33

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

 $\frac{\text{Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)}}{1PC-7-C07C-C07D-A61K}$

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical search terms used)

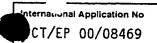
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
А	EP 0 053 434 A (AMERICAN HOSPITAL SUPPLY CORP) 9 June 1982 (1982-06-09) page 1, line 5 - line 10 page 2, line 22 -page 5, line 16 examples XV,XVI,XVIII,XIX; table I	1-18
А	DE 196 42 255 A (BAYER AG) 16 April 1998 (1998-04-16) cited in the application claims	1-18
А	US 4 629 737 A (CANTELLO BARRIE C C) 16 December 1986 (1986-12-16) column 1, line 1 -column 3, line 25 claim 1	1-13

Further documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed in annex.
Special categories of cited documents: A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance E* earlier document but published on or after the international filing date L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 December 2000	14/12/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.	Authorized officer
Fax: (+31-70) 340-2040. 1X. 31 631 Epo 11,	O'Sullivan, P

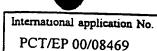
2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT



C.(Continua	ation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	C1/EP 00/08469
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 3 646 145 A (THIELE KURT) 29 February 1972 (1972-02-29) column 1, line 67 -column 2, line 56 column 3, line 62 -column 4, line 16	1-18
A	US 4 483 867 A (SVAHN CARL M E ET AL) 20 November 1984 (1984-11-20) abstract	1–18
A	US 4 154 837 A (KOBINGER WALTER ET AL) 15 May 1979 (1979-05-15) abstract example 2	1-18
		·
	·	





Continuation of box I.2

Claims Nos. 1-2 relate to the use of compounds which are respectively characterized by a deisrable property, ie the « soluble guanylactcyclases can be stimulated independently from the haeme group located in the enzyme ».

The patent claims therefore include all compounds which exhibit this property. However, only a small proportion of the above compounds are supported by the description according to the terms of PCT Article 5. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required dsiclose to such an extent that a meaningful search is impossible. The patent claims also lack clarity as required by PCT Article 6, wherein an attempt is made to define the compound by a respectively desired result. This lack of clarity is such that a meaningful search encompassing the entire range of protection sought is also impossible.

In addition, patent claims nos. 3-18 relate to a disproportionately large number of possible compounds, whereby only a small proportion of the above are supported by the description according to the terms of PCT Article 6 and/or can be considered disclosed under the terms of PCT Article 5. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. For this reason, the search was directed at parts of the claims which appear to be supported and disclosed according to the above-mentioned terms.i.e. the parts relating to the compounds embodied in the examples and the compounds described in Claim No. 6, with the following definitions for the following radicals:

Q = straight-chain alkylene with up to 9 carbon atoms

R3 = hydrogen, halogen

W=-CH2-, -CH2CH2-, -CH2CH2CH2-

A = Phenyl or 2-pydirin (substituted as described in Claim No. 6)

R2 = C00R24, always in para position.

Claims Nos. 10-18 were also searched subject to the above-mentioned restrictions

The applicant is reminded that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The EPO, in its capacity as the authority entrusted with the internal preliminary examination, does not as a general rule conduct a preliminary examination of subject matter for which no search report is available. This also applies to the case where the patent claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or to the case where the applicant provides new patent claims pursuant to the procedure mentioned in PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

rmation on patent family members

CT/EP 00/08469

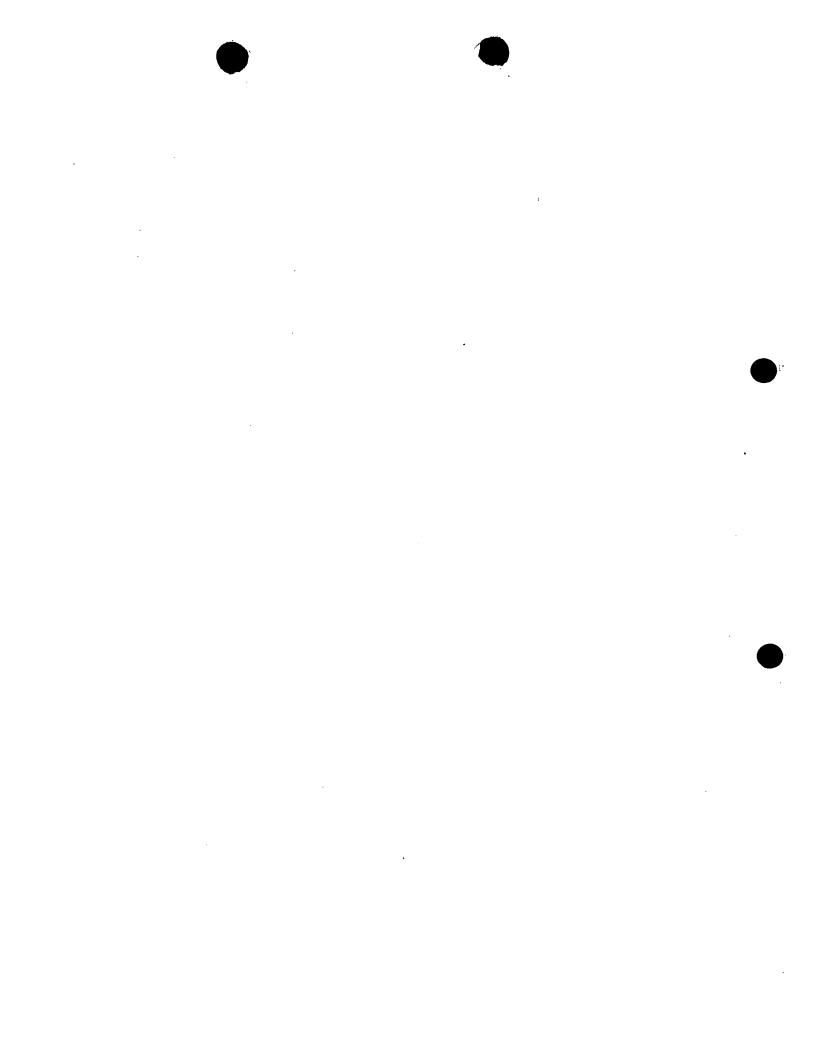
	_				
Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0053434	A	09-06-1982	AT AU CA DE DK EG EP GR IL JP	17716 T 546152 B 1183148 A 3173674 D 334982 A,B, 15685 A 0065963 A 76307 A 64346 A 6017345 B	15-02-1986 15-08-1985 26-02-1985 13-03-1986 27-07-1982 30-12-1986 08-12-1982 04-08-1984 30-12-1988 09-03-1994
			JP KR MX NO NO NZ RO WO US	57502124 T 8801827 B 154732 A 822522 A 161799 B 198945 A 85556 A 8201870 A 4450173 A	02-12-1982 20-09-1988 08-12-1987 21-07-1982 19-06-1989 13-09-1985 15-03-1985 10-06-1982 22-05-1984
DE 19642255		16-04-1998	ZA AU BR CZ WO EP NO PL SK	8107931 A 5049498 A 9712304 A 9901292 A 9816223 A 0932403 A 991685 A 332719 A 46599 A	30-03-1983
US 4629737	A	16-12-1986	AU AU CA DE EP ES ES JP NZ ZA		08-01-1987 23-02-1984 09-05-1989 22-01-1987 01-02-1984 16-11-1984 16-02-1985 20-02-1984 06-03-1987 27-06-1984
US 3646145	А	29-02-1972	DE CH CH DK FR GB JP NL	503694 A 543480 A 129002 B 8074 M 1191988 A 51020500 B	29-10-1970 28-02-1971 14-12-1973 05-08-1974 15-07-1970 13-05-1970 25-06-1976 27-08-1970
US 4483867	A	20-11-1984	AT CA DE DK EF FJ HK JF	1202637 A 3262698 D 509382 A,B 0079872 A 823923 A,B 49688 A	25-05-1983

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

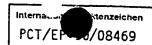
information ent family members

Internation No PCT/EP /08469

				3 /08469
Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 4483867 A		JP JP NO	3026183 B 58092611 A 823836 A,B,	10-04-1991 02-06-1983 18-05-1983
US 4154837 A	15-05-1979	DETATTUUEGAHSDKSIRBRKUELTPUYLOZHLTOSEGUU	2702600 A 361480 B 11078 A 361485 B 614979 A 516692 B 3258178 A 863160 A 28573 A 1106846 A 640227 A 195653 B 135283 A 30578 A,B, 465455 A 773717 A,B, 2378014 A 1568021 A 64093 A 60083 A 176895 B 46376 B 53857 A 1102816 B 53857 A 1102816 B 53092786 A 78919 A 27584 A 7800717 A 780214 A,B, 186287 A 13911 A 204134 A 67561 A,B 72911 A 444433 B 7800739 A 42883 G 677654 A 13478 A	27-07-1978 10-03-1981 15-08-1980 10-03-1981 15-08-1980 18-06-1981 26-07-1979 20-07-1978 15-05-1980 11-08-1981 30-12-1983 29-02-1980 25-04-1979 23-07-1978 16-09-1978 23-07-1978 18-08-1980 02-12-1983 28-05-1981 18-05-1983 27-02-1981 07-10-1985 15-08-1978 09-04-1979 31-12-1984 25-07-1978 08-10-1980 04-11-1980 04-11-1980 04-11-1981 14-04-1986 23-07-1978 21-01-1985 30-07-1979 21-01-1983



INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT



A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07C229/38 C07D239/30

A61K31/195

C07D239/30 A61K31/24

CO7D277/24 A61K31/505

C07D271/04 A61K31/426

C07D285/06 A61K31/33

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07C C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Wahrend der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erfordertich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 053 434 A (AMERICAN HOSPITAL SUPPLY CORP) 9. Juni 1982 (1982-06-09) Seite 1, Zeile 5 - Zeile 10 Seite 2, Zeile 22 -Seite 5, Zeile 16 Beispiele XV,XVI,XVIII,XIX; Tabelle I	1-18
A	DE 196 42 255 A (BAYER AG) 16. April 1998 (1998-04-16) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-18
A	US 4 629 737 A (CANTELLO BARRIE C C) 16. Dezember 1986 (1986-12-16) Spalte 1, Zeile 1 -Spalte 3, Zeile 25 Anspruch 1	1-13
	-/	

i	X	Wertere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen
	_	

Siehe Anhang Patentfamilie

- Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- OF Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
 Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchle Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Absendedatum des internationalen Recherchenbenchts

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 7. Dezember 2000

14/12/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

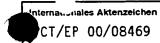
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

O'Sullivan, P

2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT



		00/ 00409
C.(Fortsetz	ing) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	Date Approach No
Kategone	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Α .	US 3 646 145 A (THIELE KURT) 29. Februar 1972 (1972-02-29) Spalte 1, Zeile 67 -Spalte 2, Zeile 56 Spalte 3, Zeile 62 -Spalte 4, Zeile 16	1-18
A	US 4 483 867 A (SVAHN CARL M E ET AL) 20. November 1984 (1984-11-20) Zusammenfassung	1-18
A	US 4 154 837 A (KOBINGER WALTER ET AL) 15. Mai 1979 (1979-05-15) Zusammenfassung Beispiel 2	1-18
		·

2

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-2 beziehen sich auf der Verwendung von Verbindungen, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenschaft, nämlich dass die "löslich Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren" sind.

Die Patentansprüche umfassen daher alle Verbindungen, die diese Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Verbindung liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Verbindung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht.

Zusätzlich beziehen sich die geltenden Patentansprüche 3-18 auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen des Ausführungsbeispiels und die Verbindungen die im Anspruch 6 beschrieben sind, mit den folgenden Definitionen für die folgende Reste:

Q = Geradkettiges Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen

R3 = Wasserstoff, Halogen

W = -CH2-, -CH2CH2-, -CH2CH2CH2-

A = Phenyl oder 2-pyridin (substituiert wie in Anspr. 6 beschreiben)

R2 = COOR24, immer para Stellung.

Ansprüche 10-18 wurden ebenfalls unter Verwendung der o.a Beschränkungen recherchiert.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt.

WEITERE	ANGABEN
---------	----------------

PCT/ISA/ 210

Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

Seite 2 von 2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Im Recherchenbe	ericht	Datum der Mitglied			PCT/E //08469		
angeführtes Patentdo	okument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung		
EP 0053434	Α	09-06-1982	ΑT		15-02-1986		
			AL		15-08-1985		
			CA		26-02-1985		
			DE	3173674 D	12-02 1006		
			DK	334982 A,B,	13-03-1986		
			EG				
			EP	0065963 A	30-12-1986		
			GR		08-12-1982		
			IL	76307 A	04-08-1984		
			ĴP	64346 A	30-12-1988		
			JP	6017345 B	09-03-1994		
				57502124 T	02-12-1982		
			KR	8801827 B	20-09-1988		
			MX	154732 A	08-12-1987		
			NO	822522 A	21-07-1982		
			NO	161799 B	19-06-1989		
			NZ	198945 A	13-09-1985		
			RO	85556 A	15-03-1985		
			WO	8201870 A	10-06-1982		
			US	4450173 A	22-05-1984		
			ZA	8107931 A	30-03-1983		
DE 19642255	Α	16-04-1998	AU	5049498 A	11-05-1998		
			BR	9712304 A	31-08-1999		
			CZ	9901292 A	14-07-1999		
			WO	9816223 A	23-04-1998		
			EP	0932403 A	04-08 → 1999		
			NO	991685 A	09-04-1999		
			PL	332719 A	11-10-1999		
			SK	46599 A	14-02-2000		
US 4629737	Α	16-12-1986	AU				
		2200	AU	557743 B 1682683 A	08-01-1987		
			CA	1002083 A	23-02-1984		
			DE	1253870 A	09-05-1989		
			EP	3368258 D	22-01-1987		
			ES	0099707 A	01-02-1984		
				524174 D	16-11-1984		
			ES	8501358 A	16-02-1985		
			JP	59031740 A	20-02-1984		
			NZ ZA	204901 A	06-03-1987		
				8305126 A	27-06-1984		
US 3646145	Α	29-02-1972	DE	1593837 A	29-10-1970		
			CH	503694 A	28-02-1971		
			CH	543480 A	14-12-1973		
		•	DK	129002 B	05-08-1974		
			FR	8074 M	15-07-1970		
			GB	1191988 A	13-05-1970		
			JP	51020500 B	25-06-1976		
			NL	6902911 A,B	27-08-1970		
US 4483867	Α	20-11-1984	AT	12224 T	15_04_1005		
			CA	1202637 A	15-04-1985		
			DE	3262698 D	01-04-1986		
			DK	509382 A,B,	25-04-1985		
			EP	0079872 A	18-05-1983		
			FΙ	823923 A,B,	25-05-1983		
			HK	49688 A	18-05-1983 15-07-1988		
				12000 A	(n= 11 / = 14 2 2		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlich:

e zur selben Palentfantille gehören



Angaben zu Veronenmon					
Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		ed(er) der entfamilie	Datum der Veröffentlichung	
		JP	3026183 B	10-04-1991	
US 4483867 A			58092611 A	02-06-1983	
		NO	823836 A,B,	18-05-1983	
				27-07-1978	
US 4154837 A	15-05-1979	DE	2702600 A		
03 4134037		ΑT	361480 B	10-03-1981	
•		ΑT	11078 A	15-08-1980	
		AT	361485 B	10-03-1981	
		ΑT	614979 A	15-08-1980	
		AU	516692 B	18-06-1981	
		AU	3258178 A	26-07-1979	
		BE	863160 A	20-07-1978	
		BG	28573 A	15-05-1980	
		CA	1106846 A	11-08-1981	
		CH	640227 A	30-12-1983	
	,	CS	195653 B	29-02-1980	
		DD	135283 A	25-04-1979	
		DK	30578 A,B,	23-07-1978	
		ES	465455 A	16-09-1978	
		FI	773717 A,B,	23-07-1978	
		FR	2378014 A	18-08-1978	
		GB	1568021 A	21-05-1980	
		GR	64093 A	22-01-1980	
		HK	60083 A	02-12-1983	
		HÜ	176895 B	28-05-1981	
		ĬĒ	46376 B	18-05-1983	
		ĪĹ	53857 A	27-02-1981	
		İT	1102816 B	07-10-1985	
		ĴΡ	53092786 A	15-08-1978	
		LU	78919 A	09-04-1979	
		MY	27584 À	31-12-1984	
		NL	7800717 A	25-07-1978	
		NO	780214 A,B		
		NZ	186287 A	08-10-1980	
		PH	13911 A	04-11-1980	
	•	PL	204134 A	02-07-1979	
			67561 A,B	01-02-1978	
		PT	72911 A	24-11-1981	
		RO SE	444433 B	14-04-1986	
			7800739 A	23-07-1978	
		SE	42883 G	11-01-1985	
		SG	677654 A	30-07-1979	
		SU	13478 A	21-01-1983	
		YU ZA	7800365 A	26-09-1979	

5

10

15

20



Neuartige Aminodicarbonsäurederivate mit pharmazeutischen Eigenschaften

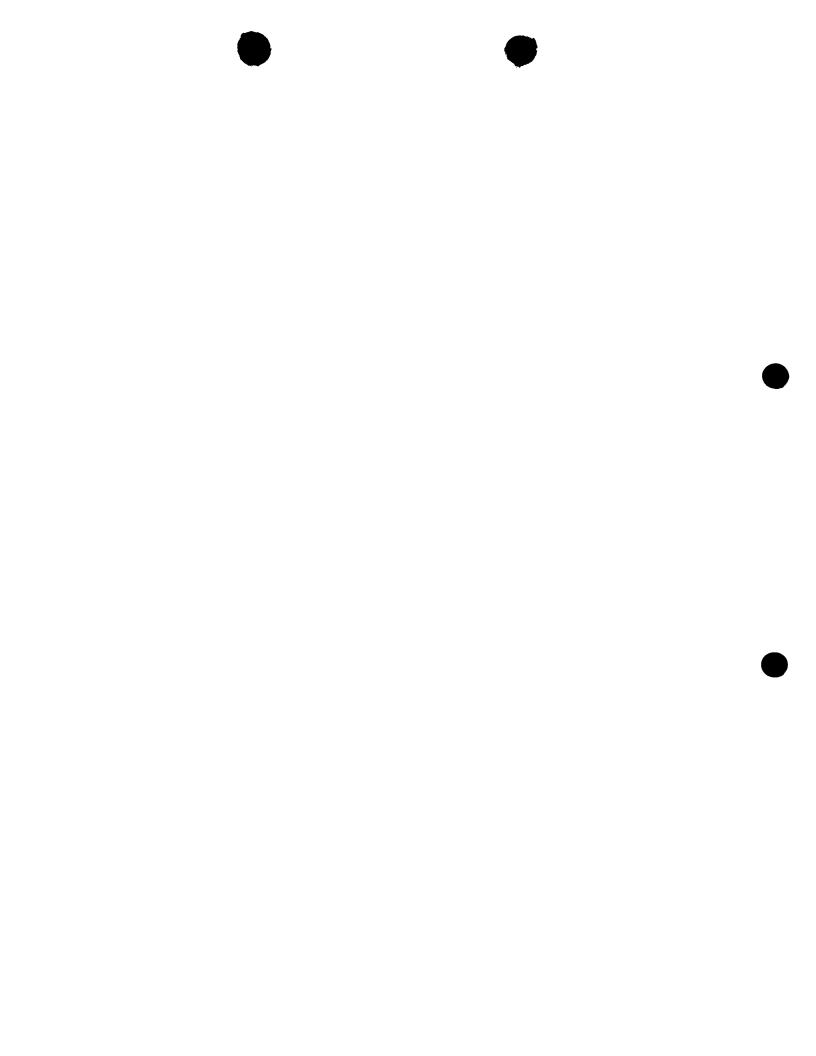
Die vorliegende Erfindung betrifft neue chemische Verbindungen, welche die lösliche Guanylatcyclase auch über einen neuartigen, ohne Beteiligung der Häm-Gruppe des Enzyms verlaufenden Wirkmechanismus stimulieren, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Eines der wichtigsten zellulären Übertragungssysteme in Säugerzellen ist das cyclische Guanosinmonophosphat (cGMP). Zusammen mit Stickstoffmonoxid (NO), das aus dem Endothel freigesetzt wird und hormonelle und mechanische Signale überträgt, bildet es das NO/cGMP-System. Die Guanylatcyclasen katalysieren die Biosynthese von cGMP aus Guanosintriposphat (GTP). Die bisher bekannten Vertreter dieser Familie lassen sich sowohl nach strukturellen Merkmalen als auch nach der Art der Liganden in zwei Gruppen austeilen: Die partikulären, durch natriuretische Peptide stimulierbaren Guanylatcyclasen und die löslichen, durch NO stimulierbaren Guanylatcyclasen. Die löslichen Guanylatcyclasen bestehen aus zwei Untereinheiten und enthalten höchstwahrscheinlich ein Häm pro Heterodimer, das ein Teil des regulatorischen Zentrums ist. Dieses hat eine zentrale Bedeutung für den Aktivierungsmechanismus. NO kann an das Eisenatom des Häms binden und so die Aktivität des Enzyms deutlich erhöhen. Hämfreie Präparationen lassen sich hingegen nicht durch NO stimulieren. Auch CO ist in der Lage, am Eisen-Zentralatom des Häms anzugreifen, wobei die Stimulierung durch CO deutlich geringer ist als die durch NO.

25

30

Durch die Bildung von cGMP und der daraus resultierenden Regulation von Phosphodiesterasen, Ionenkanälen und Proteinkinasen spielt die Guanylatcyclase eine entscheidende Rolle bei unterschiedlichen physiologischen Prozessen, insbesondere bei der Relaxation und Proliferation glatter Muskelzellen, der Plättchenaggregation und –adhäsion und der neuronalen Signalübertragung sowie bei Erkrankungen, welche auf einer Störung der vorstehend genannten Vorgänge beruhen. Unter pathophy-





siologischen Bedingungen kann das NO/cGMP-System supprimiert sein, was zum Beispiel zu Bluthochdruck, einer Plättchenaktivierung, einer vermehrten Zell-proliferation, endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Thrombosen, Schlaganfall und Myokardinfarkt führen kann.

5

Eine auf die Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen abzielende NOunabhängige Behandlungsmöglichkeit für derartige Erkrankungen ist aufgrund der zu erwartenden hohen Effizienz und geringen Nebenwirkungen ein vielversprechender Ansatz.

10

15

Zur therapeutischen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase wurden bisher ausschließlich Verbindungen wie organische Nitrate verwendet, deren Wirkung auf NO beruht. Dieses wird durch Biokonversion gebildet und aktiviert die lösliche Guanylatcyclase durch Angriffe am Eisenzentralatom des Häms. Neben den Nebenwirkungen gehört die Toleranzentwicklung zu den entscheidenden Nachteilen dieser Behandlungsweise.

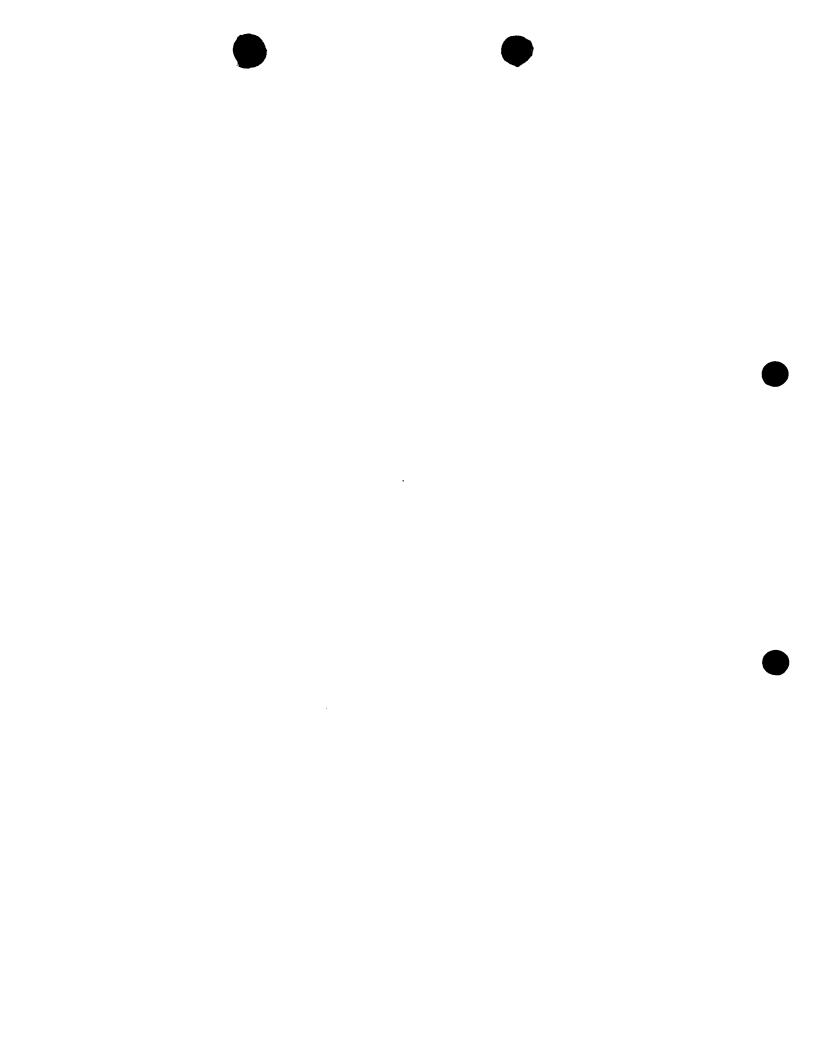
20

In den letzten Jahren wurden einige Substanzen beschrieben, die die lösliche Guanylatcyclase direkt, d.h. ohne vorherige Freisetzung von NO stimulieren, wie beispielsweise 3-(5'-Hydroxymethyl-2'-furyl)-1-benzylindazol (YC-1, Wu et al., Blood 84 (1994), 4226; Mülsch et al., Br.J.Pharmacol. 120 (1997), 681), Fettsäuren (Goldberg et al., J. Biol. Chem. 252 (1977), 1279), Diphenyliodonium-hexafluorophosphat (Pettibone et al., Eur. J. Pharmacol. 116 (1985), 307), Isoliquiritigenin (Yu et al., Brit. J. Pharmacol. 114 (1995), 1587), sowie verschiedene substituierte Pyrazolderivate (WO 98/16223, WO 98/16507 und WO 98/23619).

25

30

Die bisher bekannten Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase stimulieren das Enzym entweder direkt über die Häm-Gruppe (Kohlenmonoxid, Stickstoffmonoxid oder Diphenyliodoniumhexafluorophosphat) durch Interaktion mit dem Eisenzentrum der Häm-Gruppe und eine sich daraus ergebende, zur Erhöhung der Enzymaktivität führende Konformationsänderung (Gerzer et al., FEBS Lett.





132(1981), 71), oder über einen Häm-abhängigen Mechanismus, der unabhängig von NO ist, aber zu einer Potenzierung der stimulierenden Wirkung von NO oder CO führt (z.B. YC-1, Hoenicka et al., J. Mol. Med. (1999) 14; oder die in der WO 98/16223, WO 98/16507 und WO 98/23619 beschriebenen Pyrazolderivate).

5

Die in der Literatur behauptete stimulierende Wirkung von Isoliquiritigenin und von Fettsäuren, wie z. B. Arachidonsäure, Prostaglandinendoperoxide und Fettsäurehydroperoxide auf die lösliche Guanylatcyclase konnte nicht bestätigt werden (vgl. z.B. Hoenicka et al., J. Mol. Med. 77 (1999), 14).

10

Entfernt man von der löslichen Guanylatcyclase die Häm-Gruppe, zeigt das Enzym immer noch eine nachweisbare katalytische Basalaktivität, d.h. es wird nach wie vor cGMP gebildet. Die verbleibende katalytische Basalaktivität des Häm-freien Enzyms ist durch keinen der vorstehend genannten bekannten Stimulatoren stimulierbar.

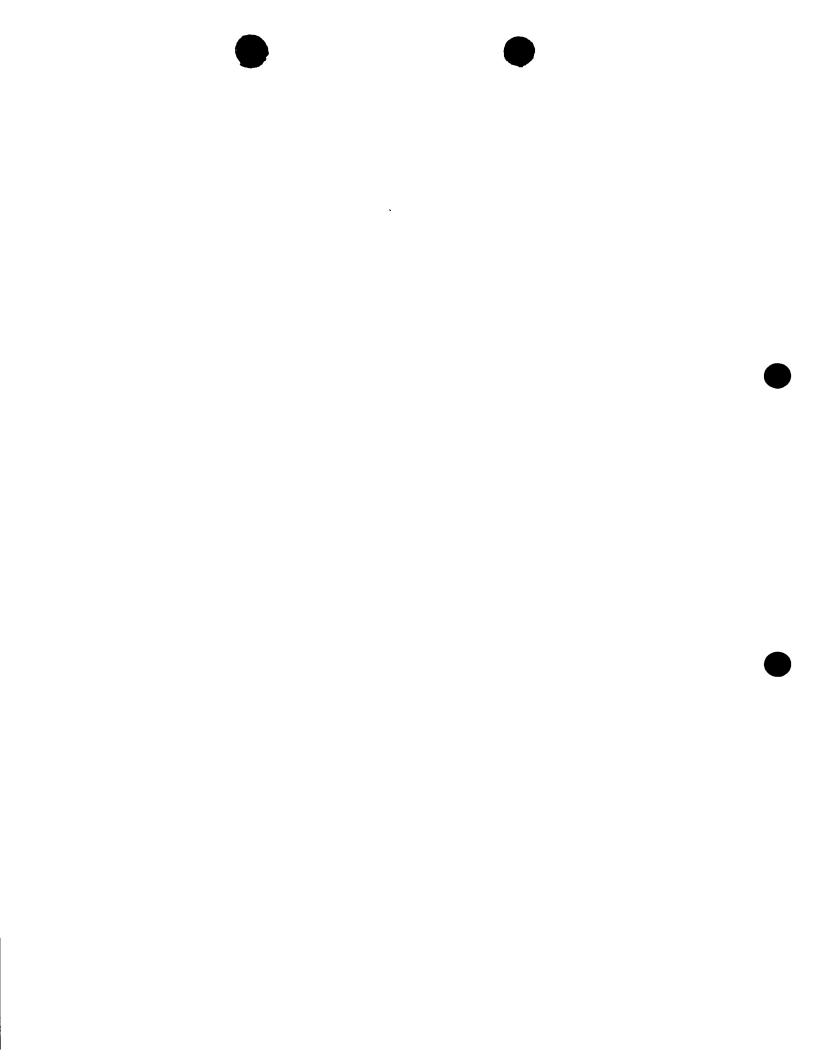
15

20

Es wurde eine Stimulation von Häm-freier löslicher Guanylatcyclase durch Protoporphyrin IX beschrieben (Ignarro et al., Adv. Pharmacol. 26 (1994), 35). Allerdings kann Protoporphyrin IX als Mimik für das NO-Häm-Addukt angesehen werden, weshalb die Zugabe von Protoporphyrin IX zur löslichen Guanylatcyclase zur Bildung einer der durch NO stimulierten Häm-haltigen löslichen Guanylatcyclase entsprechenden Struktur des Enzyms führen dürfte. Dies wird auch durch die Tatsache belegt, dass die stimulierende Wirkung von Protoporphyrin IX durch den vorstehend beschriebenen NO-unabhängigen, aber Häm-abhängigen Stimulator YC-1 erhöht wird (Mülsch et al., Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 355, R47).

25

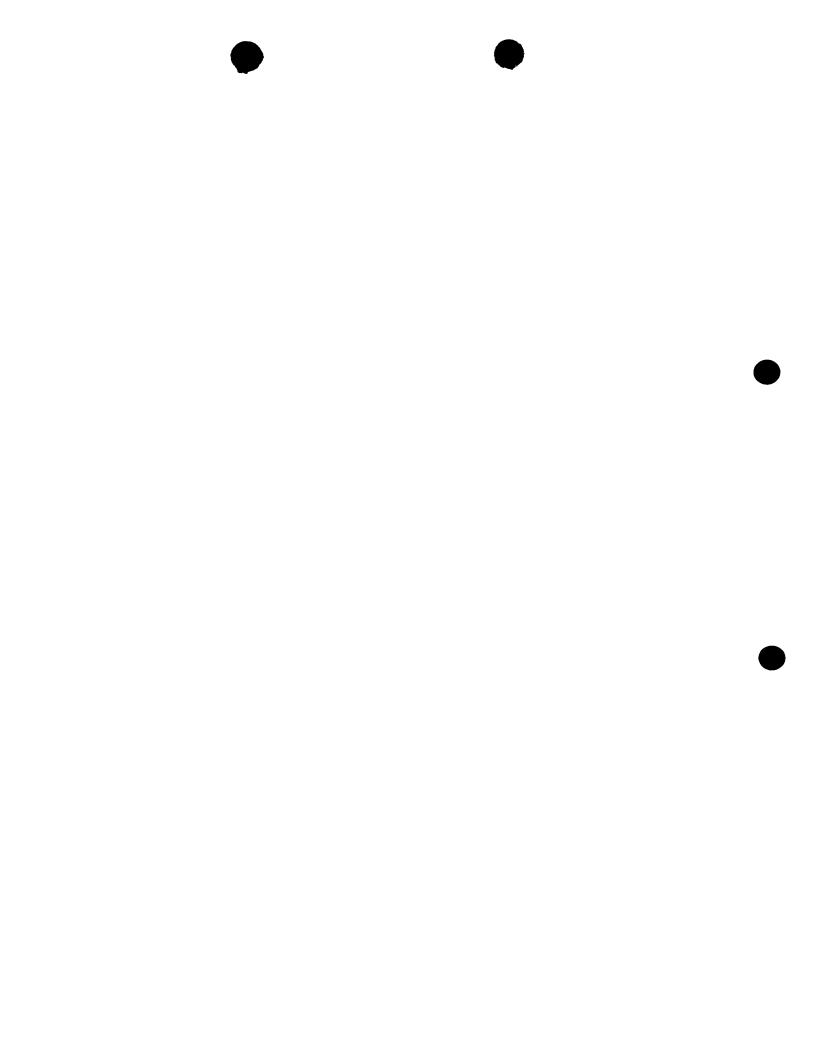
Bislang wurden somit keine Verbindungen beschrieben, welche die lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe stimulieren können.





Es war die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen oder anderen über eine Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen therapierbaren Erkrankungen zu entwickeln.

- Die vorstehende Aufgabe wird durch die Verwendung von Verbindungen zur Herstellung von Arzneimitteln gelöst, welche in der Lage sind, die lösliche Guanylateyelase auch unabhängig von NO und von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren.
- Überraschend wurde gefunden, dass es Verbindungen gibt, welche die lösliche 10 Guanylatcyclase auch unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe stimulieren können. Die biologische Aktivität dieser Stimulatoren beruht auf einem völlig neuen Mechanismus der Stimulierung der löslichen Guanylatcyclase. Im Gegensatz zu den vorstehend beschriebenen, aus dem Stand der Technik als 15 Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase bekannten Verbindungen sind die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Lage, sowohl die Häm-haltige als auch die Häm-freie Form der löslichen Guanylatcyclase zu stimulieren. Die Stimulierung des Enzyms verläuft bei diesen neuen Stimulatoren also über einen Häm-unabhängigen Weg, was auch dadurch belegt wird, dass die neuen Stimulatoren am Häm-haltigen 20 Enzym einerseits keine synergistische Wirkung mit NO zeigen und andererseits sich die Wirkung dieser neuartigen Stimulatoren nicht durch den Häm-abhängigen Inhibitor der löslichen Guanylatcyclase, 1H-1,2,4-Oxadiazol-(4,3a)-chinoxalin-1-on (ODQ), blockieren lässt.
- Dies stellt einen neuen Therapieansatz zur Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen und anderen über eine Beeinflussung des cGMP-Signalweges in Organismen therapierbaren Erkrankungen dar.
- In der EP-A-0 345 068 ist unter anderem die Aminoalkancarbonsäure (1) als Zwischenprodukt bei der Synthese von GABA-Antagonisten beschrieben:



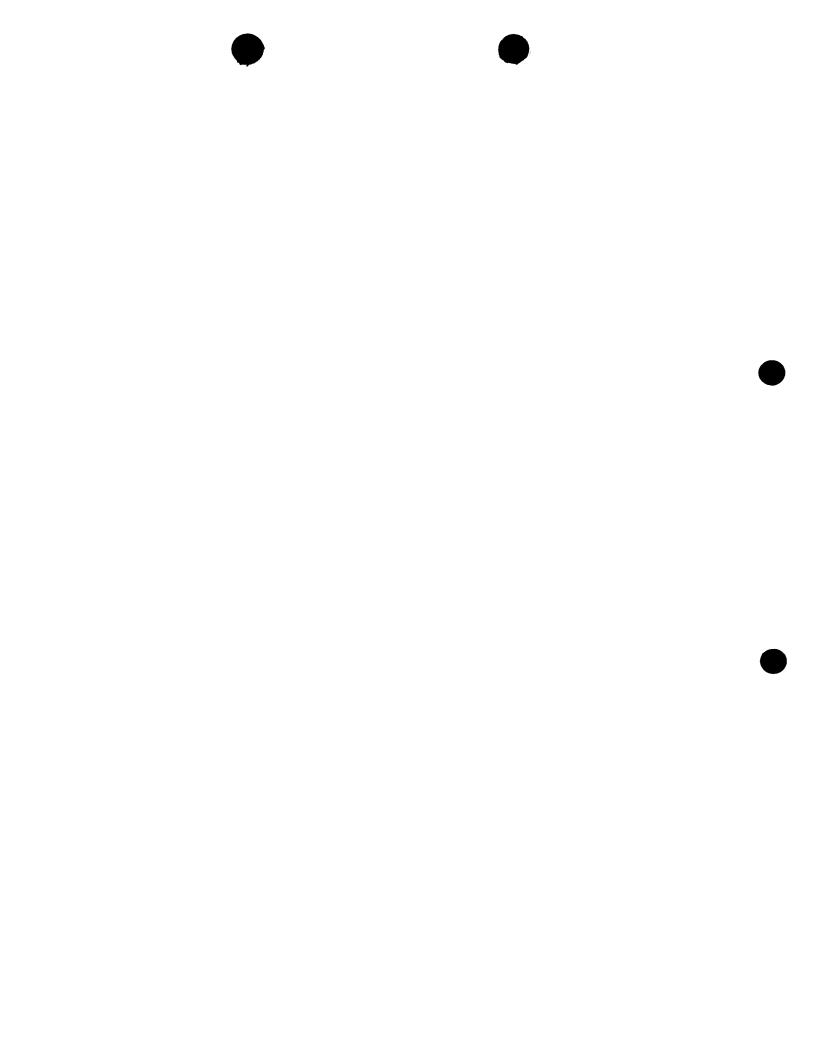
In der WO 93/00359 ist die Aminoalkancarbonsäure (2) als Intermediat in der Peptid-Synthese sowie dessen Verwendung als Wirkstoff zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems beschrieben:

In keiner dieser beiden Schriften ist jedoch beschrieben, dass derartige Aminoalkancarbonsäuren einen von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe unabhängigen stimulierenden Effekt auf die lösliche Guanylatcyclase ausüben können.

10

5

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung werden zur von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe unabhängigen Stimulation der löslichen Guanylatcyclase Aminoalkancarbonsäuren der Formel (I) eingesetzt:



5

10

15

20

25

$$(R^3)_m$$
 $X-(R^1)_n$ $U-A-R^2$ (I)

worin

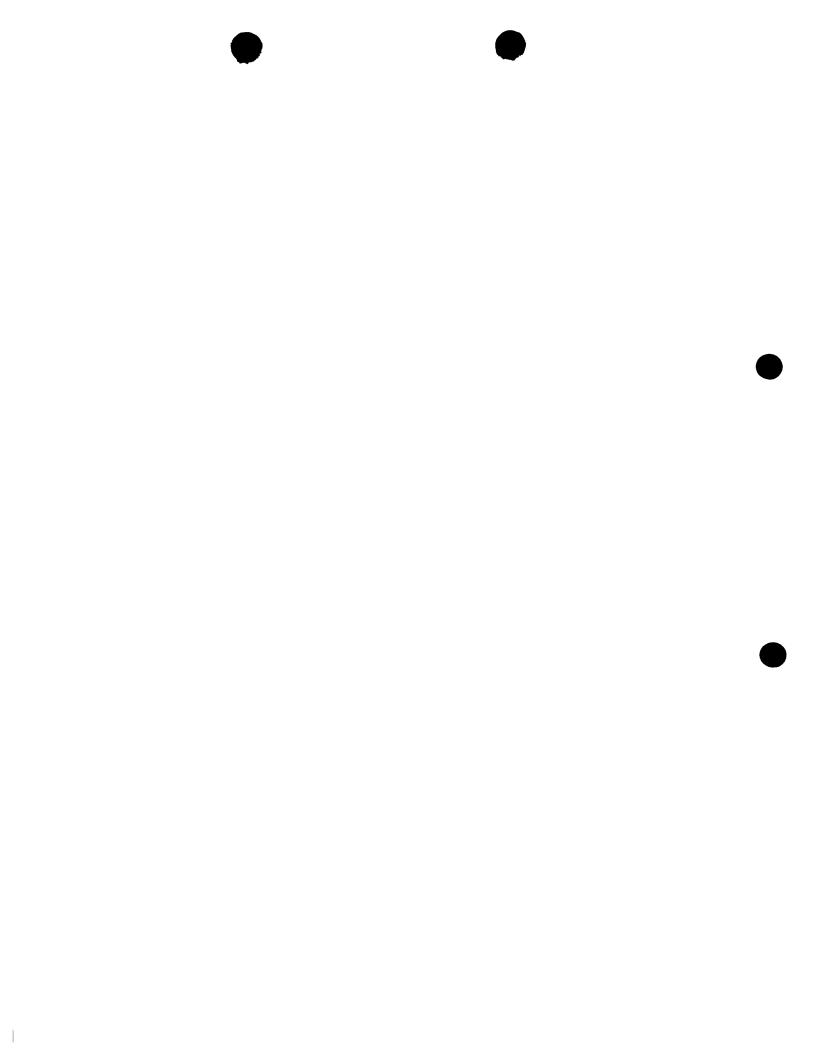
V fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder S(O)₀ bedeutet,

worin

unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ oder CONR⁵ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter





Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

worin

Y

5

R⁵ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

10

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

15

Wasserstoff, NR⁸R⁹, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

20

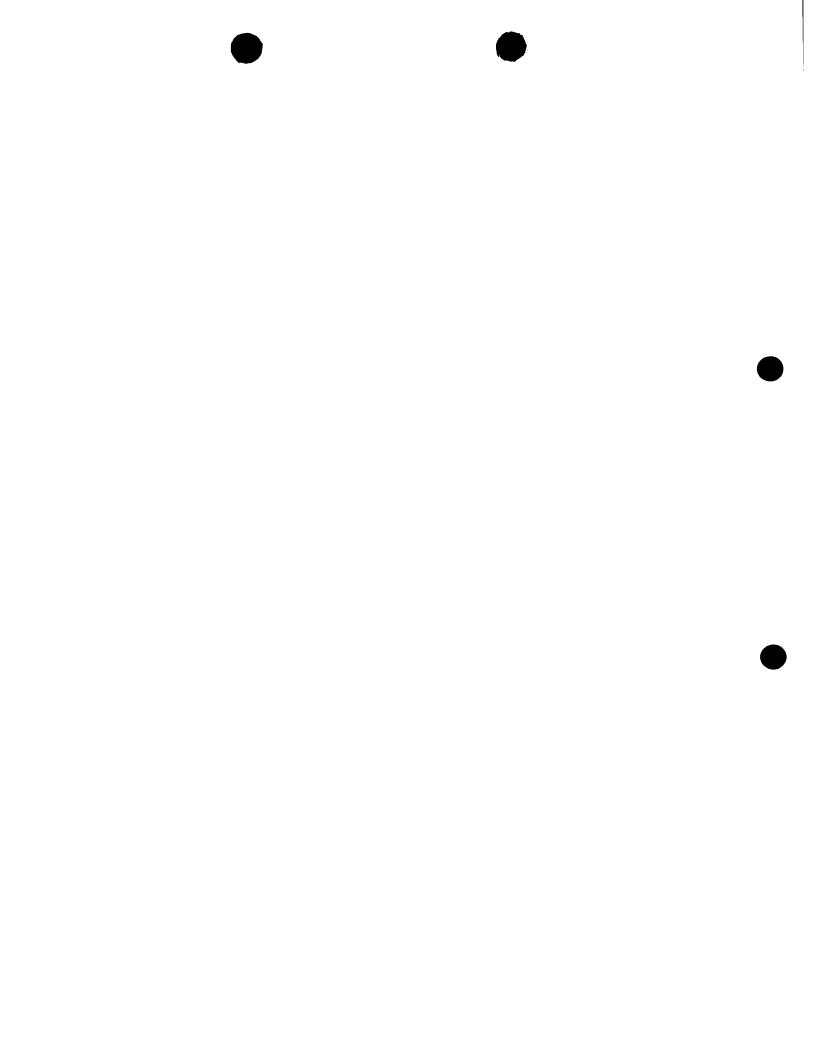
wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR⁶, NO₂, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰, NR⁷CONR⁷R¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

25

worin

30

R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis
 zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes





Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5

 R^7

unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

10

R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹³ bedeuten,

15

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20

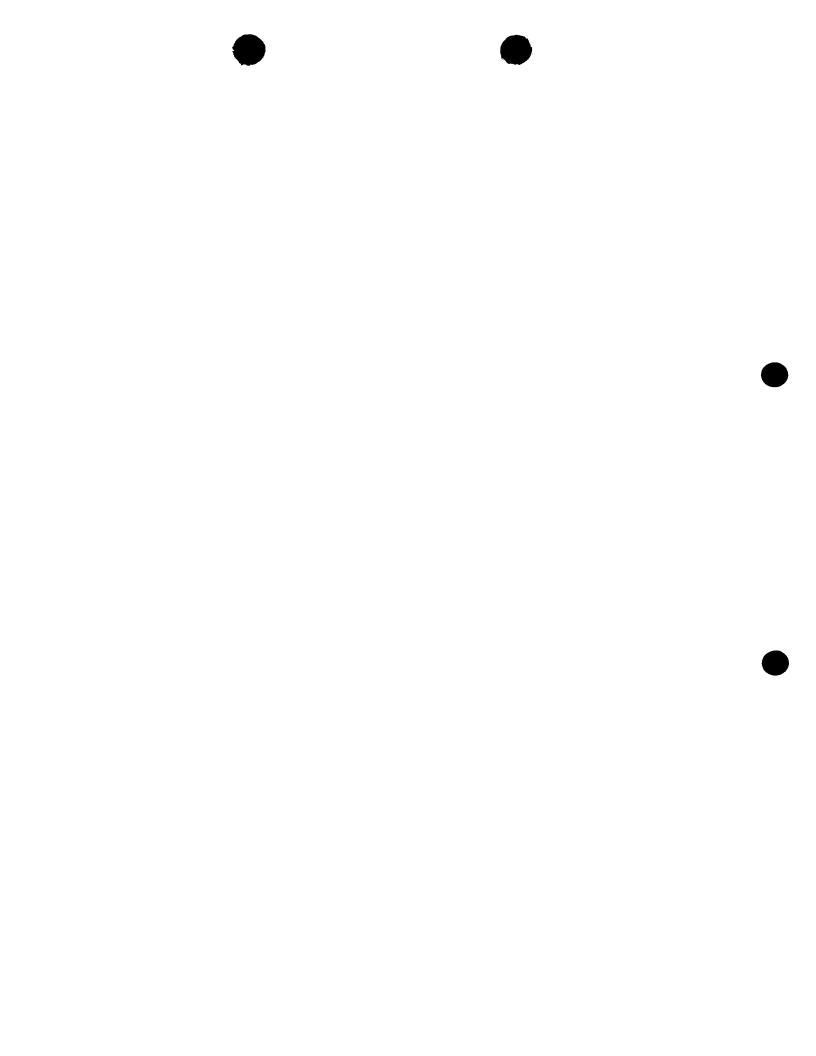
oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann,

25

worin

30

R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach
durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogen-



alkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

5

 R^{10}

,

10

15

20

25

30

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁷, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes

		•



Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR⁶, CN, NO₂, NR⁸R⁹, CONR¹⁵R¹⁶oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

 R^{15}, R^{16}

5

 R^{14}

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

_

10

15

20

25

unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹⁸ bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

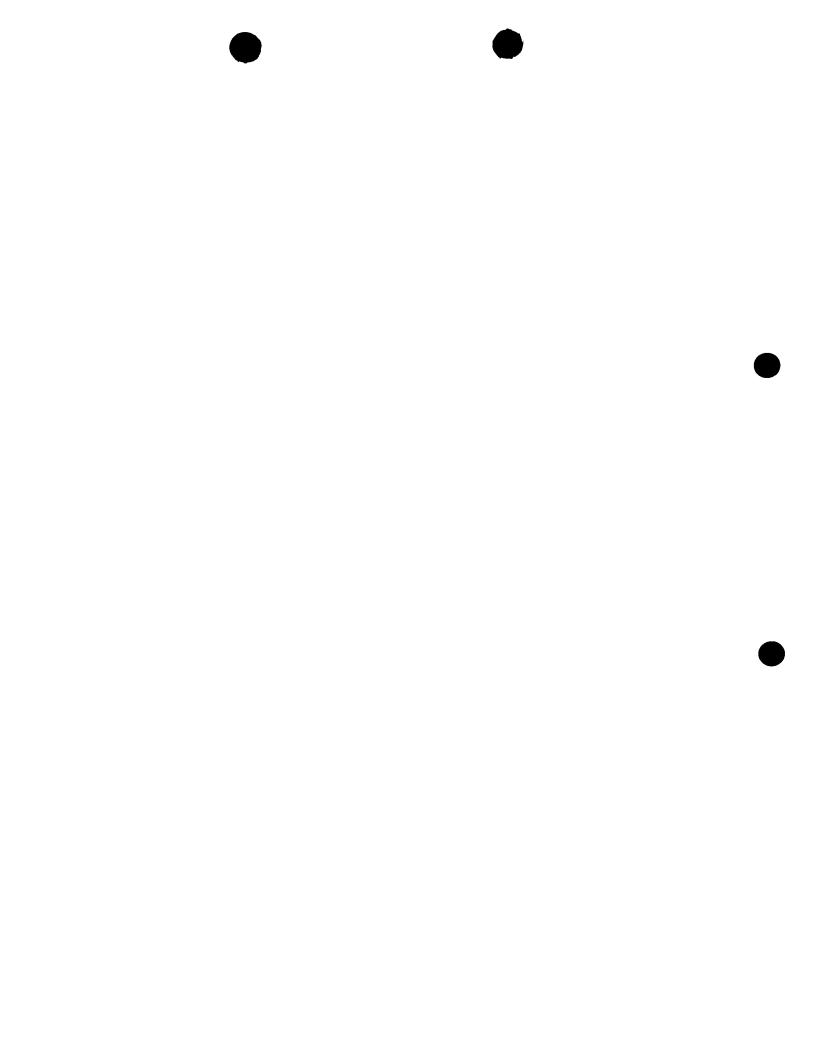
worin

R¹⁸

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

30

und



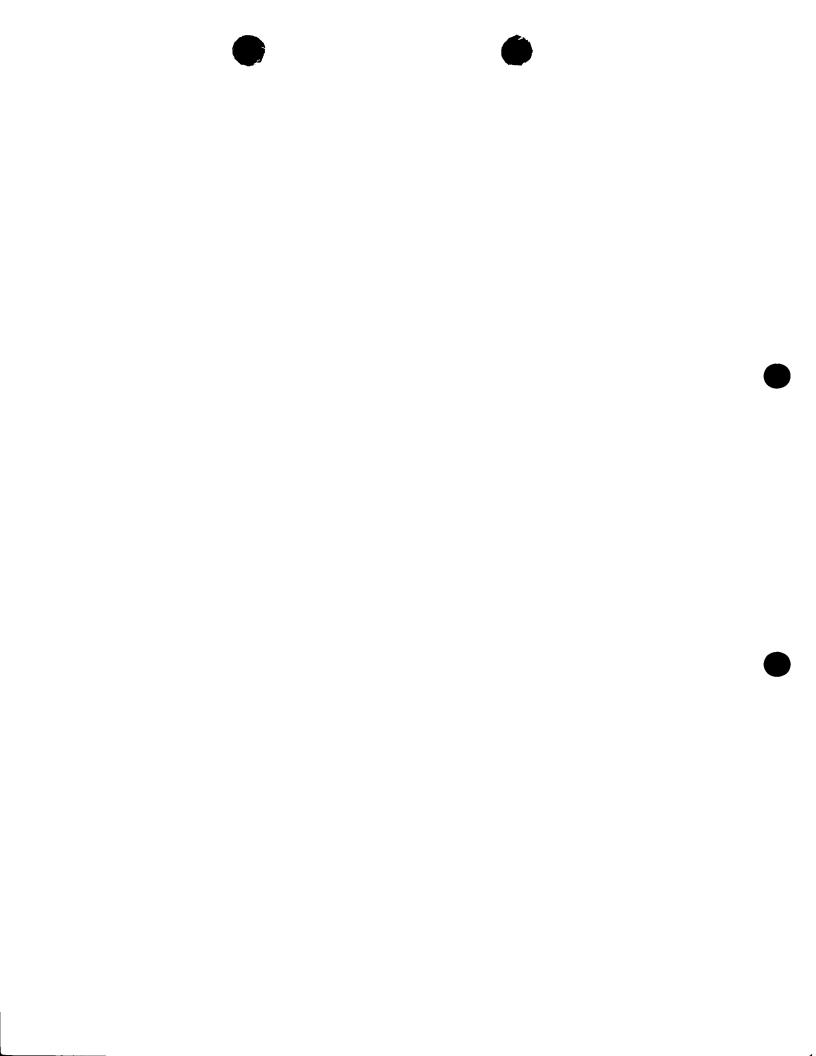
30

m



 R^{17} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aro-5 matischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO2, NH2, NHCOR7, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlen-10 stoffatomen substituiert sein können; und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoff-15 atomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können, \mathbb{R}^3 Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweig-20 tes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO2 oder NR19R20 bedeutet, worin R19 und R20 unabhängig voneinander Wasserstoff, geradket-25 tiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten,

eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

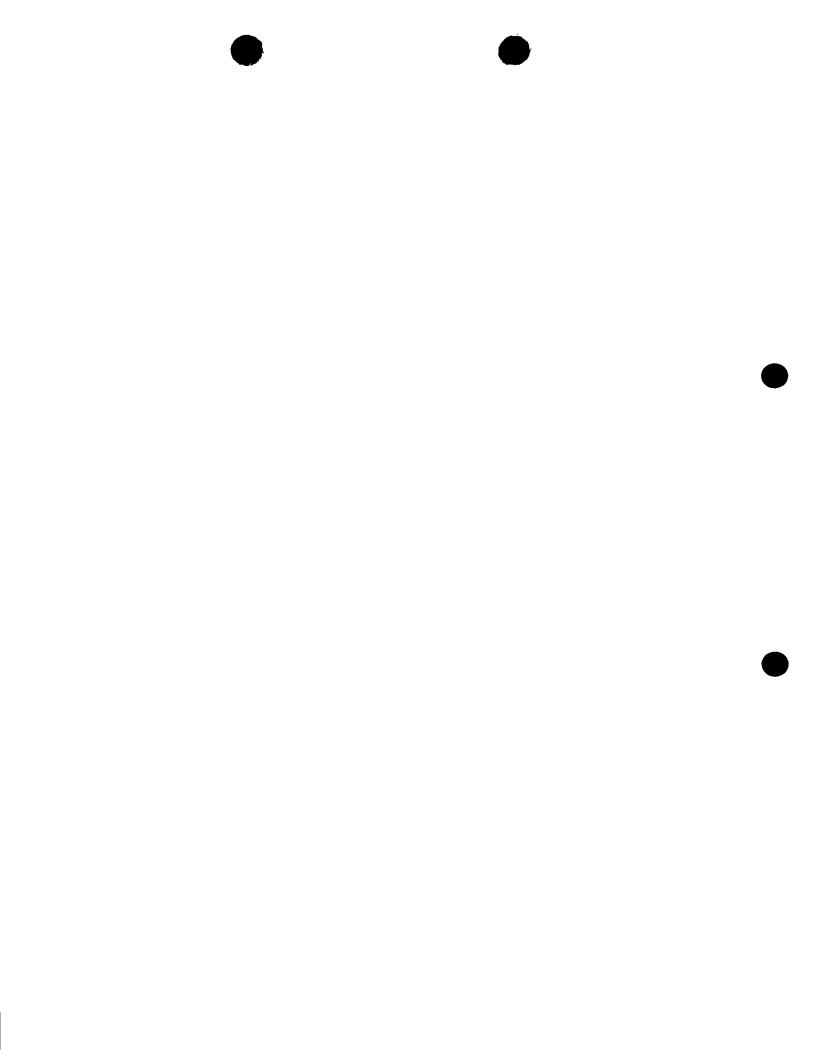


jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3

W geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine Gruppe aus O, S(O)_a, NR²¹, CO oder CONR²¹ enthalten können, oder CO, NHCO oder OCO bedeutet, 5 worin 0, 1 oder 2 bedeutet, q 10 R^{21} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen U 15 bedeutet, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen He-Α terocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, 20 welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Halogenalkoxy oder Alkoxycarbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO2 oder NR²²R²³ substituiert sein können, 25 worin

30

 R^{22} und R^{23}



bis 8 Kohlenstoffatomen, Carbonylalkyl oder Sulfonylalkyl bedeuten,

R² Tetrazolyl, COOR²⁴ oder CONR²⁵R²⁶ bedeutet,

5

Worin

 R^{24}

Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen

10

 R^{25} und R^{26}

jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{27} bedeuten,

15

oder R²⁵ und R²⁶ zusammen ein fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, der N oder O enthalten kann,

worin

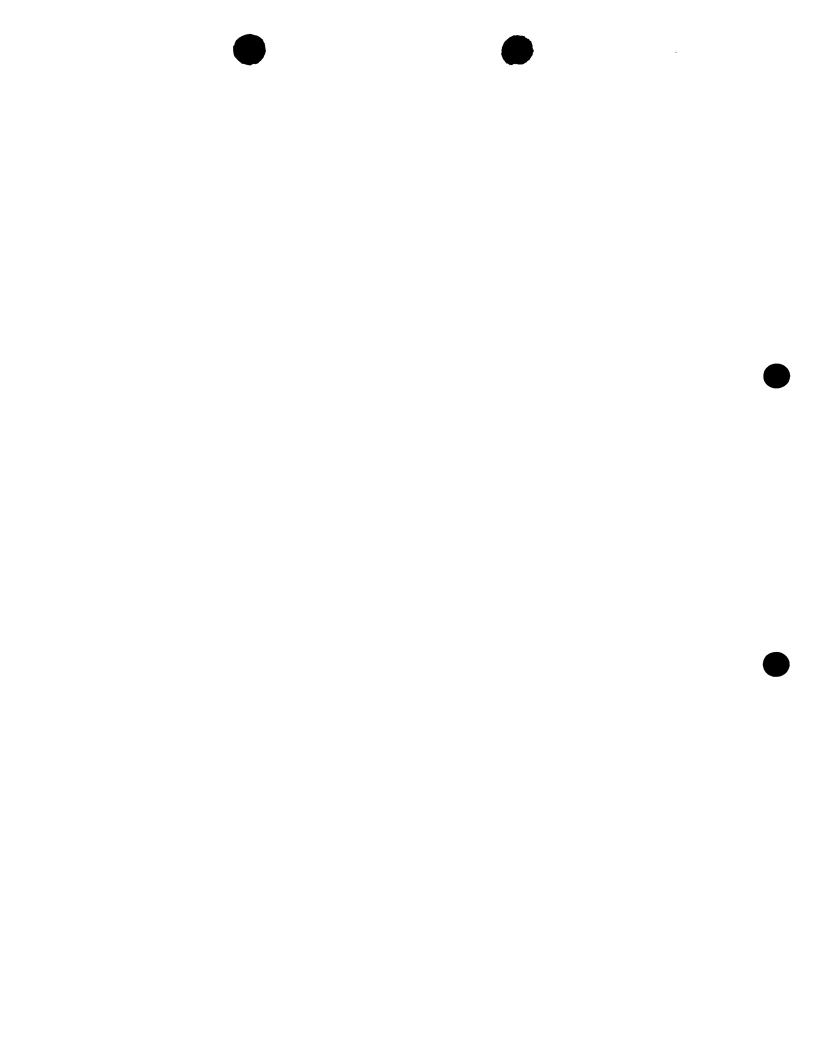
20

 R^{27}

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,





geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus O, S(O)_r, NR²⁸, CO oder CONR²⁹, Aryl oder Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen enthalten können, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Ketten durch eine Alkylkette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sind,

10

5

worin

r 0, 1 oder 2 bedeutet,

15

R²⁸ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

- R²⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- n 1 oder 2 bedeutet;

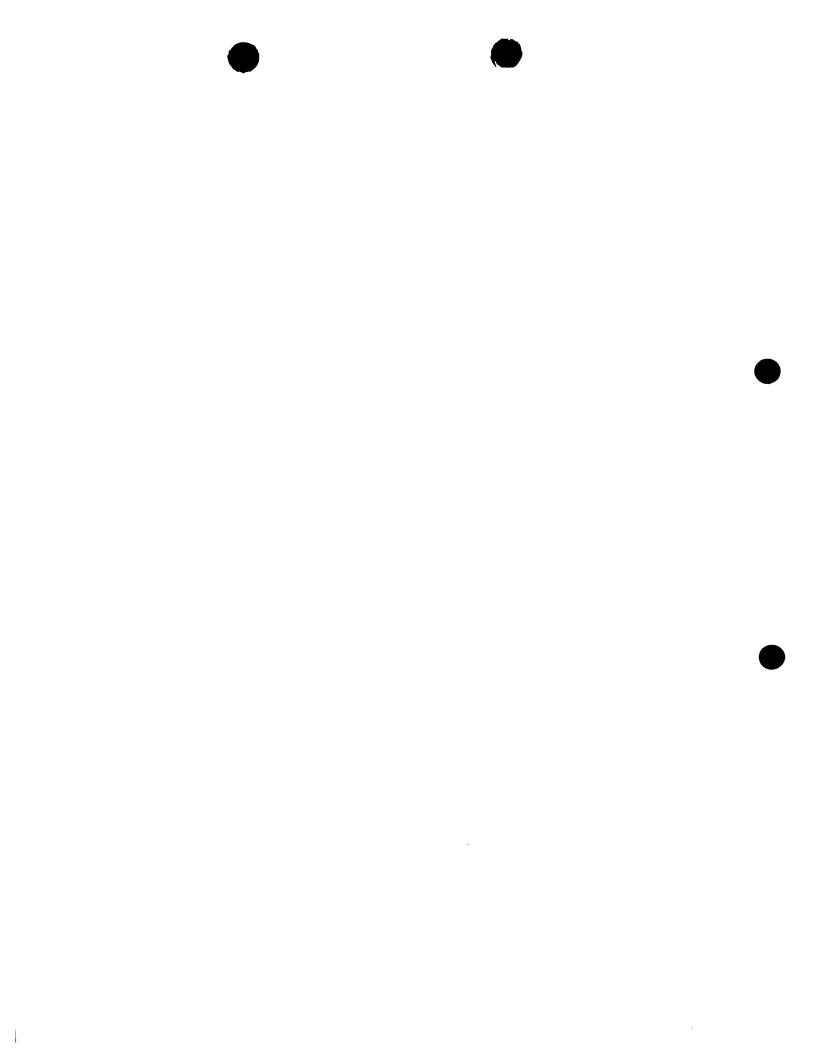
25 R

R¹ Tetrazolyl, COOR³⁰ oder CONR³¹R³² bedeutet,

worin

 R^{30}

Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen



 R^{31} und R^{32}

jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO_2R^{33} bedeuten,

5

worin

10

R³³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15

wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

sowie deren Stereoisomere und Salze.

20

Bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

worin

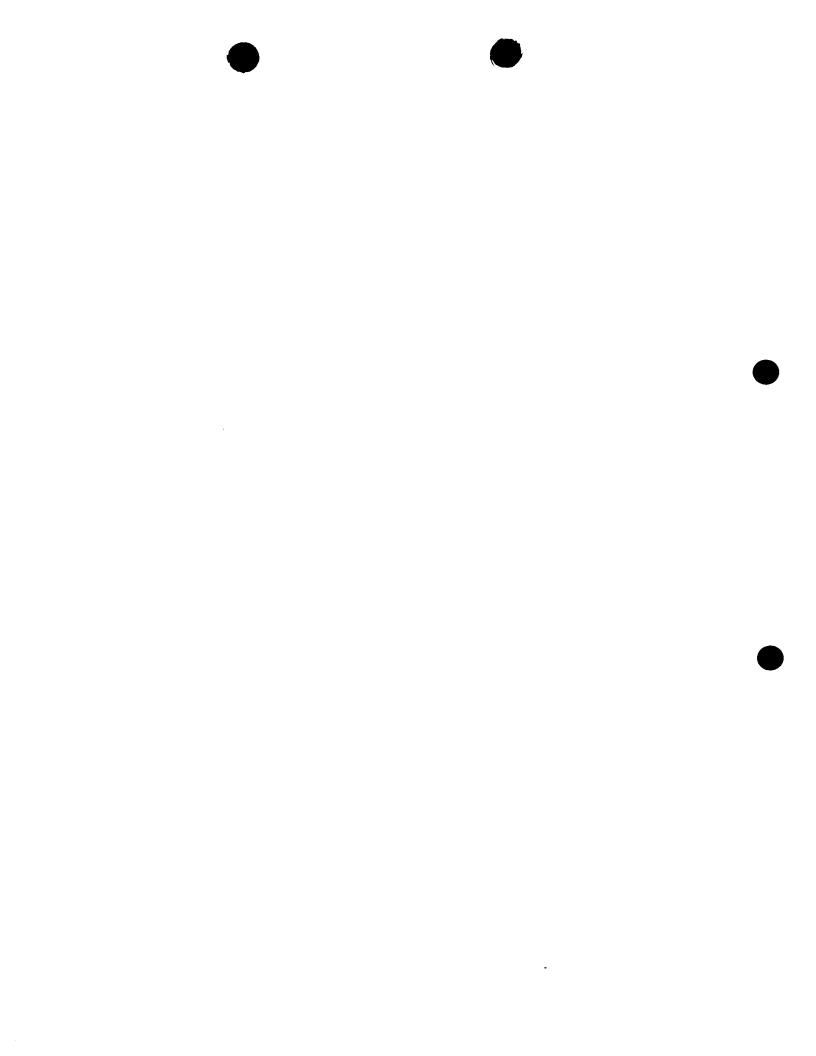
25

V fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder S(O)₀ bedeutet,

worin

30

R⁴ unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit



- 16 -



bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

5

o 0, 1 oder 2 bedeutet,

10

Q

fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ oder CONR⁵ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

15

worin

20

R⁵ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

25

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

30

Wasserstoff, NR⁸R⁹, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O

·			
			•

5

10



oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können, wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR⁶, NO₂, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰, NR⁷CONR⁷R¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

worin

15

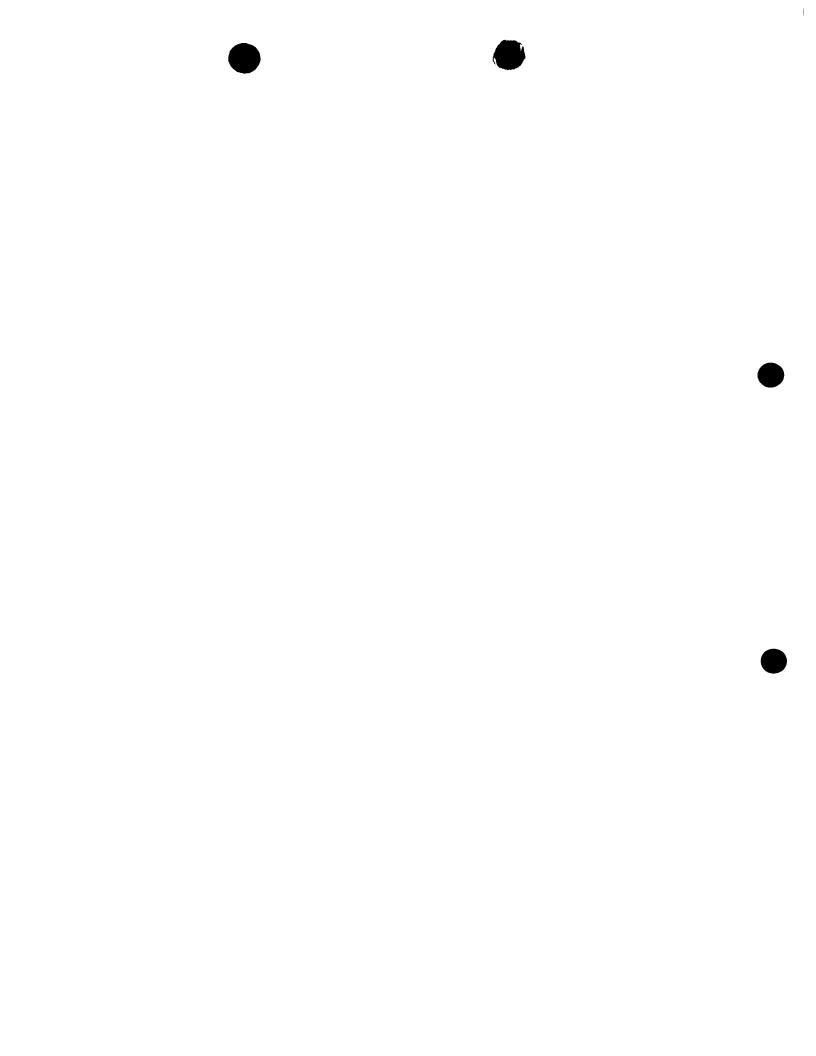
R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

R⁷ unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18





5

10

15

20

25

30

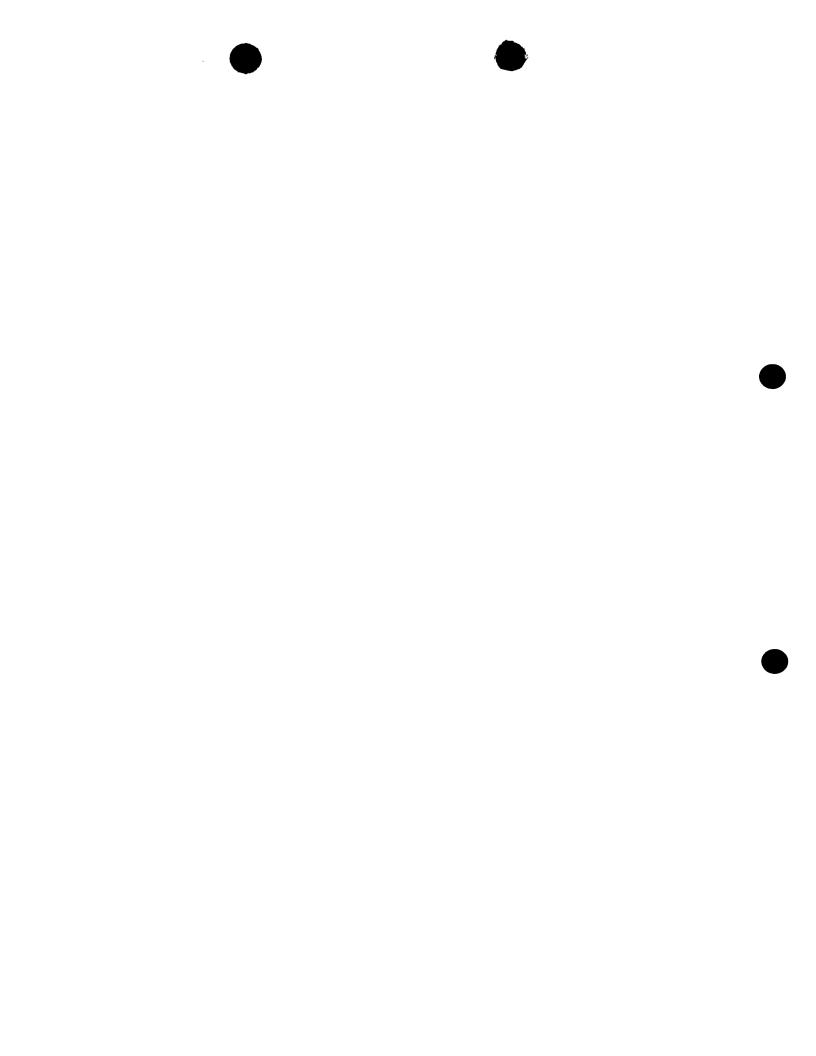
Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹³ bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann.

worin

 R^{10}

R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;





und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

10

5

15

20

25

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁷, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl. geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR⁶, CN, NO₂, NR⁸R⁹, CONR¹⁵R¹⁶oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können.

worin

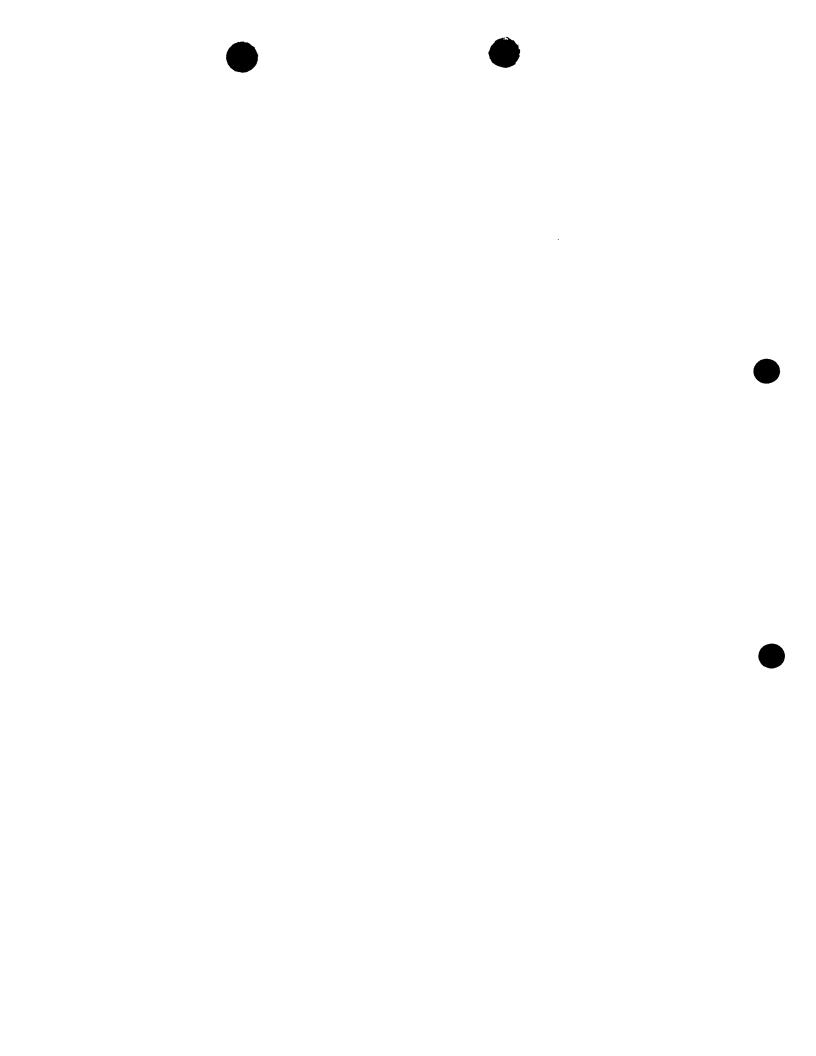
R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁵, R¹⁶

unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹⁸ bedeuten,

30

worin



R¹⁸ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu
4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10
Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy,
Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und

10

5

 R^{17}

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert

20

15

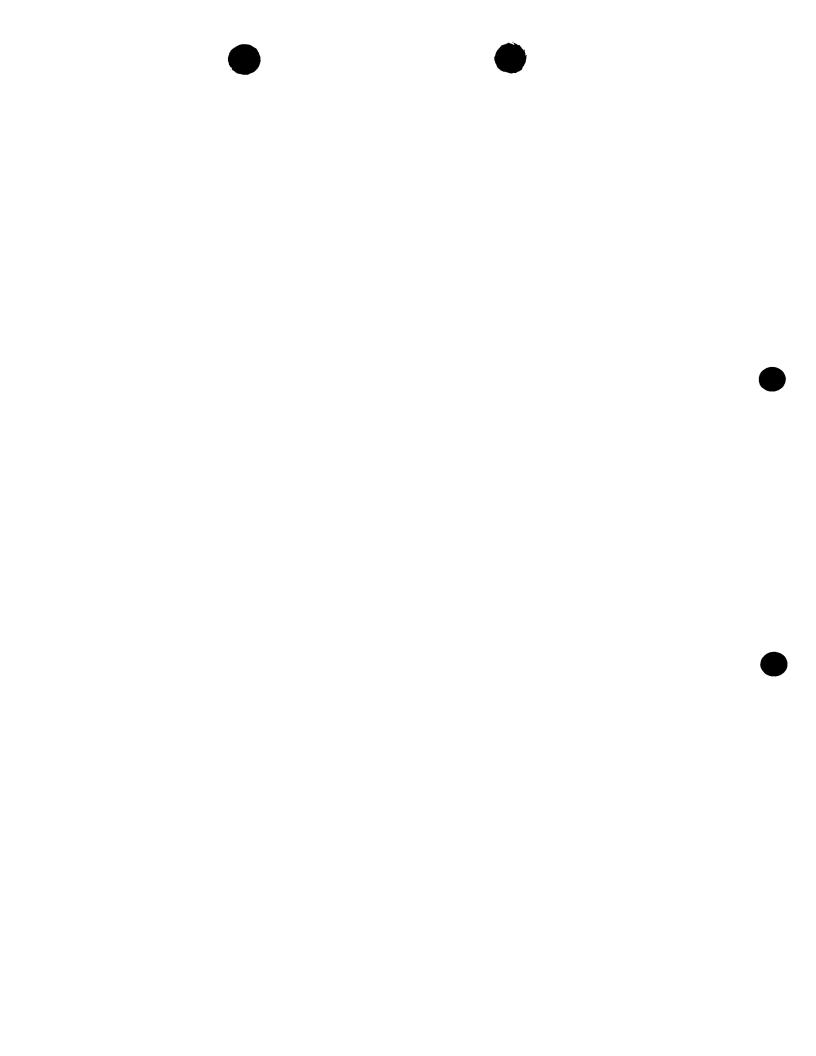
25

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

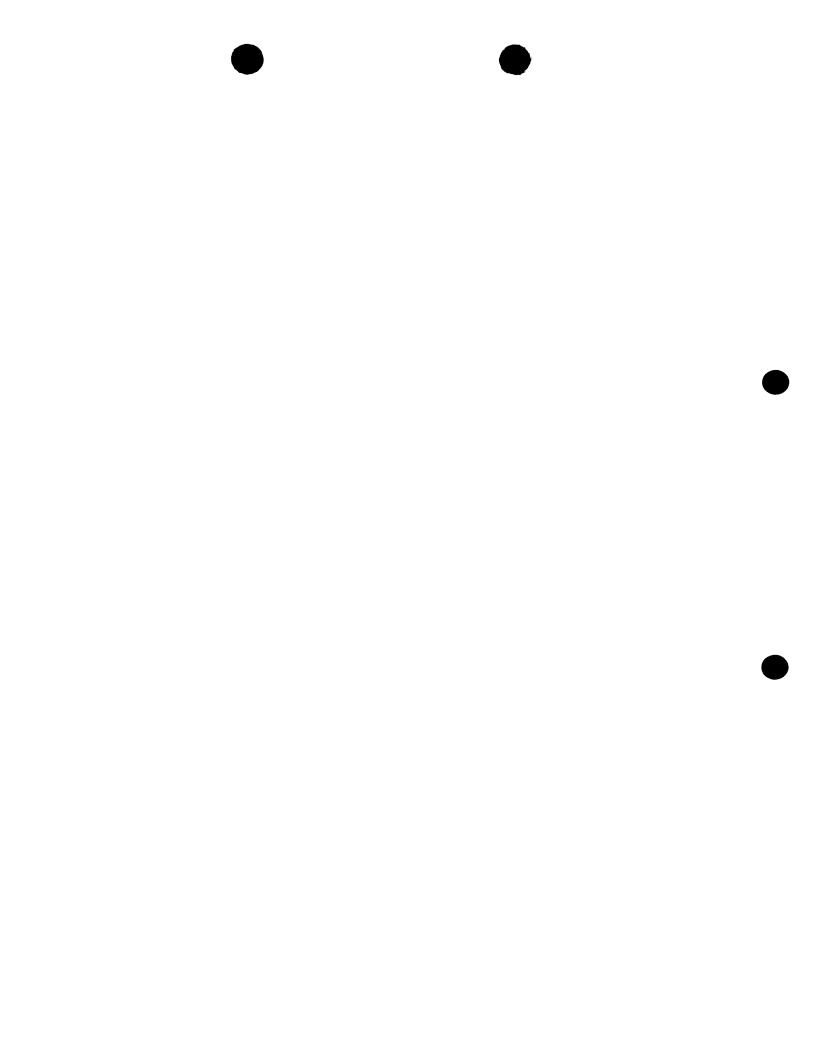
sein können:

30

R³ Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

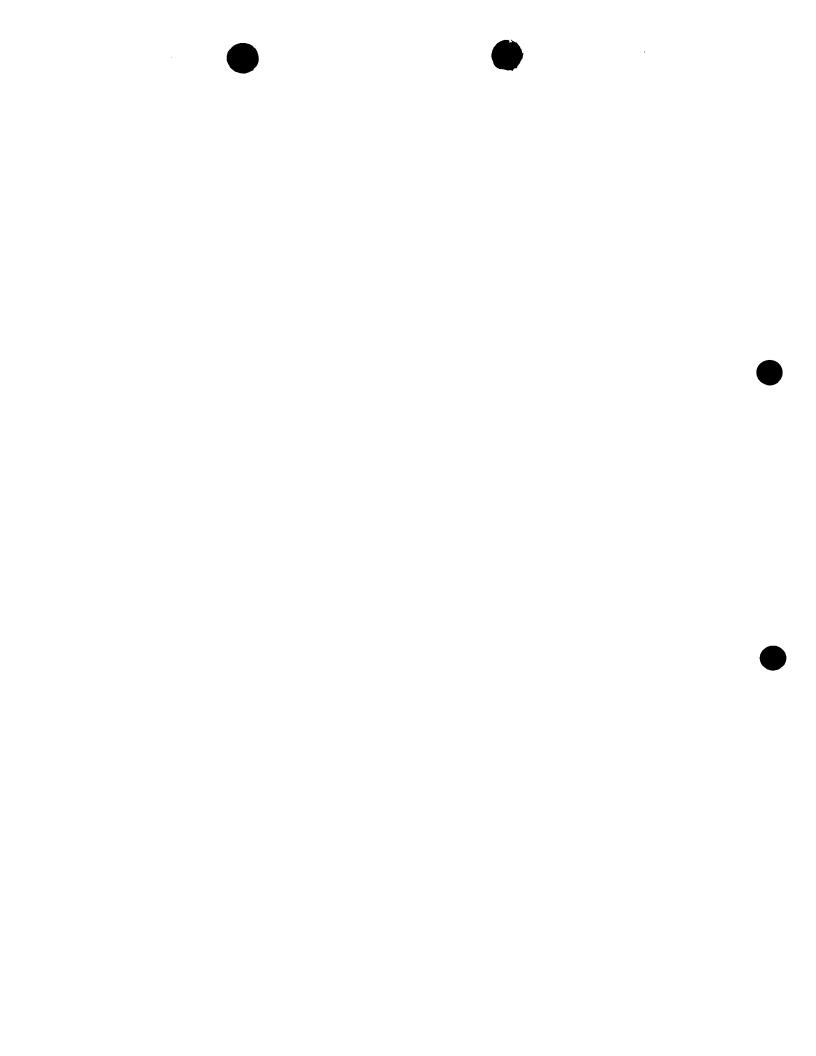


	m	eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
5	w	geradkettiges oder verzweigtes Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
	U	-CH ₂ - bedeutet,
10	A	Phenyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlen- stoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,
15		welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, substituiert sein können,
13	R^2	COOR ²⁴ bedeutet,
20		worin
20		R ²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
25	x	geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder CONR ²⁹ enthalten können,
30		worin



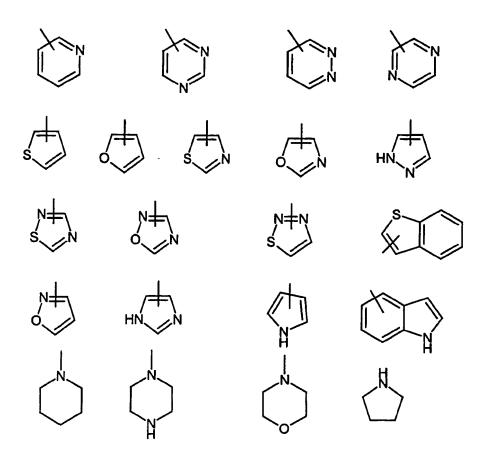


			- 22 -
		R ²⁹	Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Koh- lenstoffatomen bedeutet,
5	n	1 oder 2 b	pedeutet;
	R^1	COOR ³⁰ 1	bedeutet,
10		worin	
10		R ³⁰	Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.
15	Insbesondere	bevorzugt s	sind Verbindungen der Formel (I),
	worin		
20	v	fehlt, O, S	oder NR ⁴ bedeutet,
20		wo	rin
		R ⁴	Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
25	Q	stoffatome radkettiges	dkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlen- n oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder ge- s oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoff- deutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,
30	Y	H, NR ⁸ R ⁹ , der Gruppe	Cyclohexyl, Phenyl, Naphtyl oder einen Heterocyclus aus



- 23 -



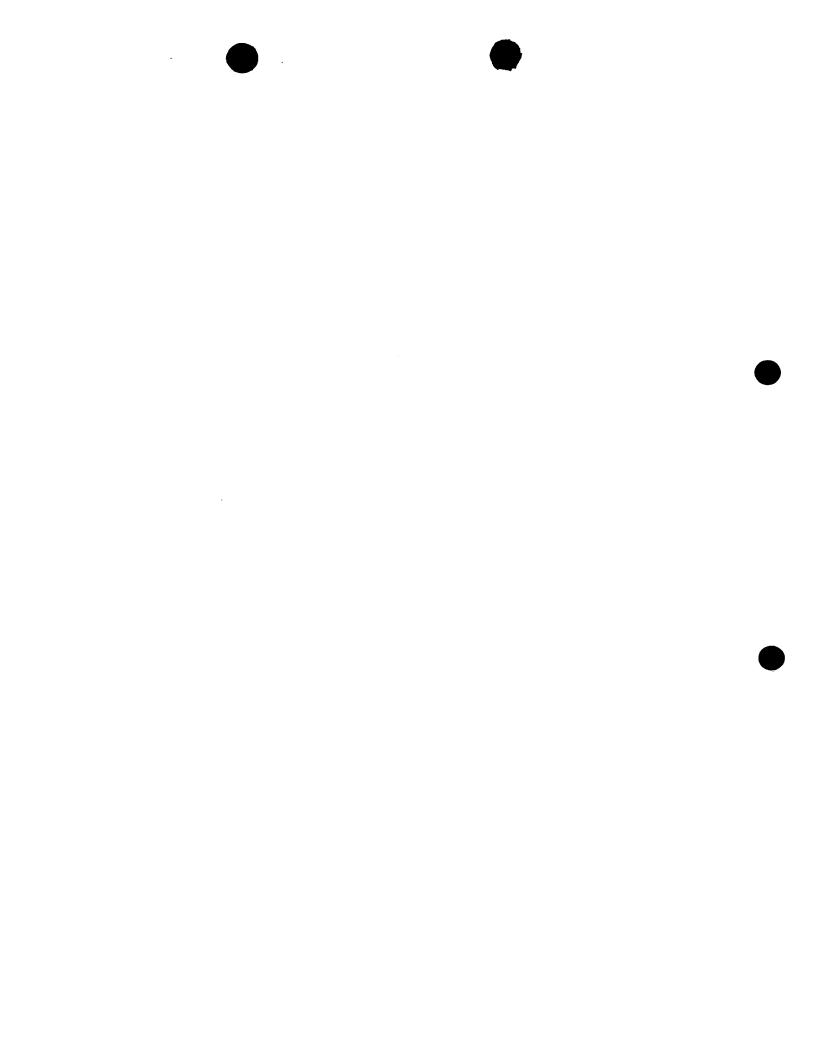


bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

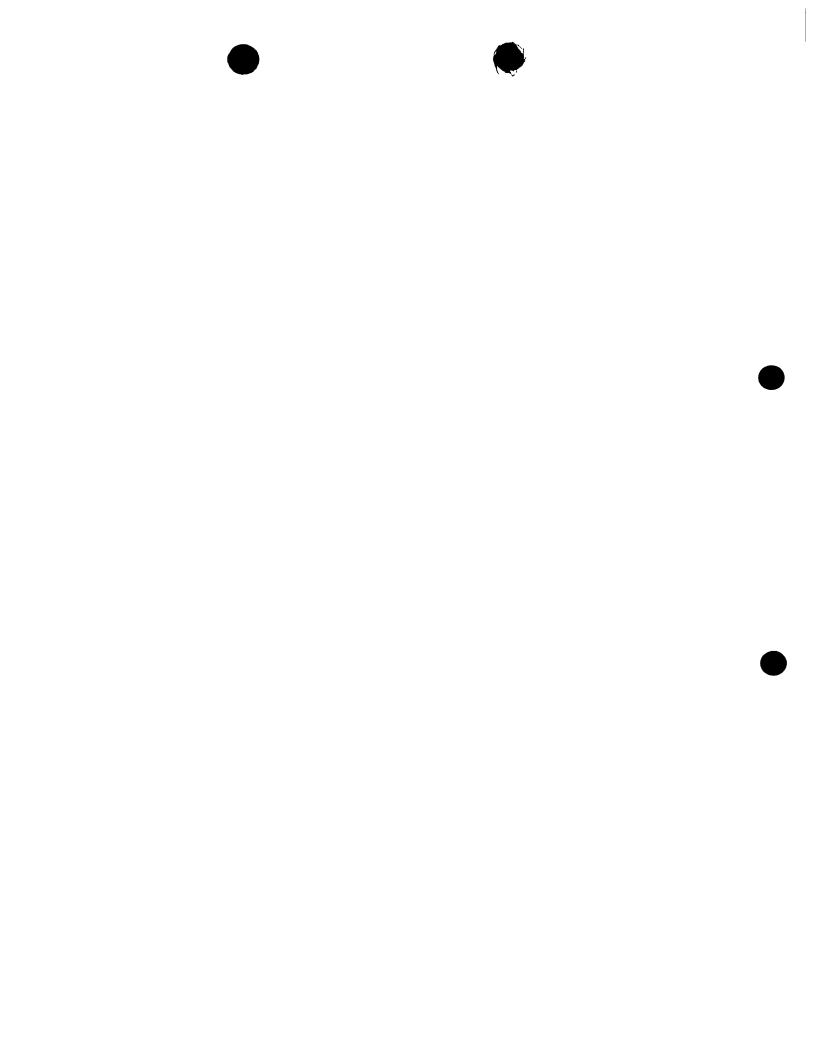
worin

10



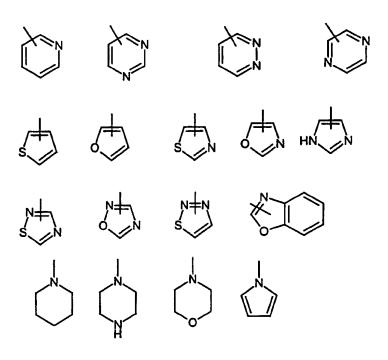


	R ⁶	Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis
		zu 8 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweig-
		tes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
	R ⁷	Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
5 .		bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
	R ⁸ , R ⁹ , R	und R ¹² und hängig voneinander Wasserstoff, geradket-
		tiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoff-
		atomen, oder Phenyl bedeuten,
10		wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hy-
		droxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl,
		i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino,
		NO ₂ , CF ₃ , OCF ₃ oder CN substituiert sein kann,
		oder zwei Substituenten aus R ⁸ und R ⁹ oder R ¹¹ und R ¹²
15		miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen
		Ring verbunden sein können, der durch O oder N unter-
		brochen sein kann,
	R ¹⁰	Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis
20		zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet,
		wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hy-
		droxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl,
		i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino,
		NO ₂ , CF ₃ , OCF ₃ oder CN substituiert sein kann;
25		2.02, 02 3, 001 3 odd Ort substitutert som kami,
	und/oder	die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl
		Heterocyclus aus der Gruppe
	THE PERSON	



EP00/08469





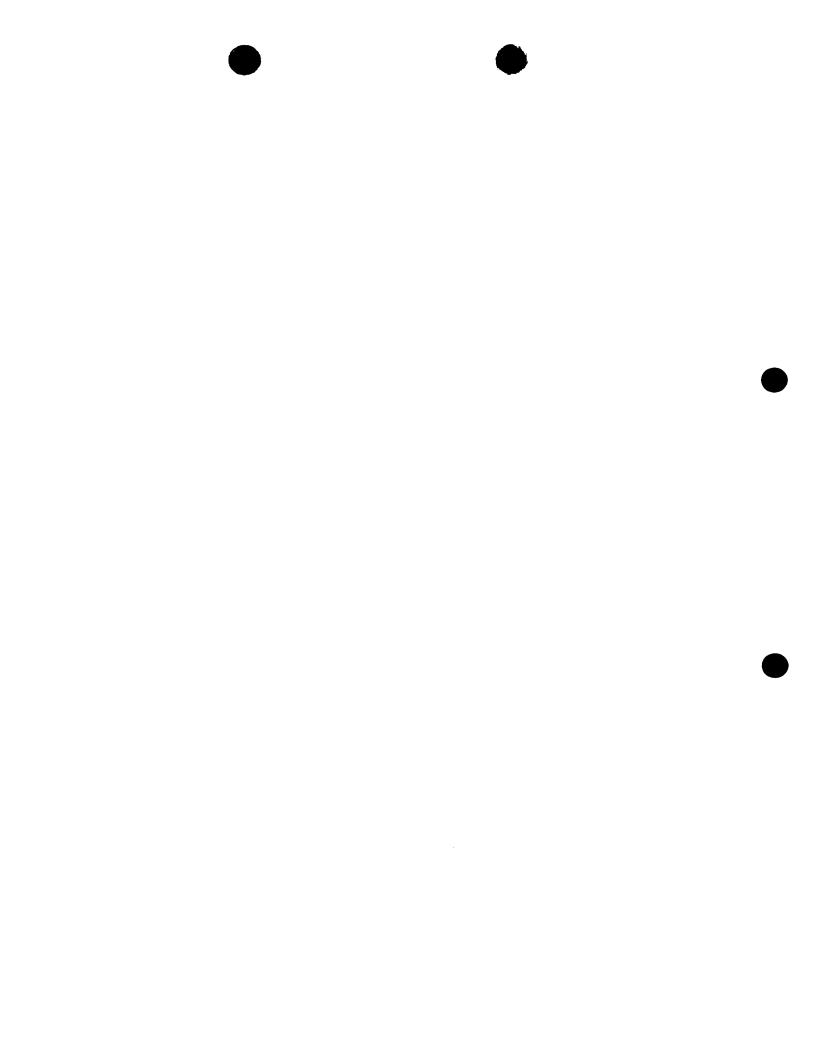
substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁴, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder geradkettigem oder verzweigtem verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

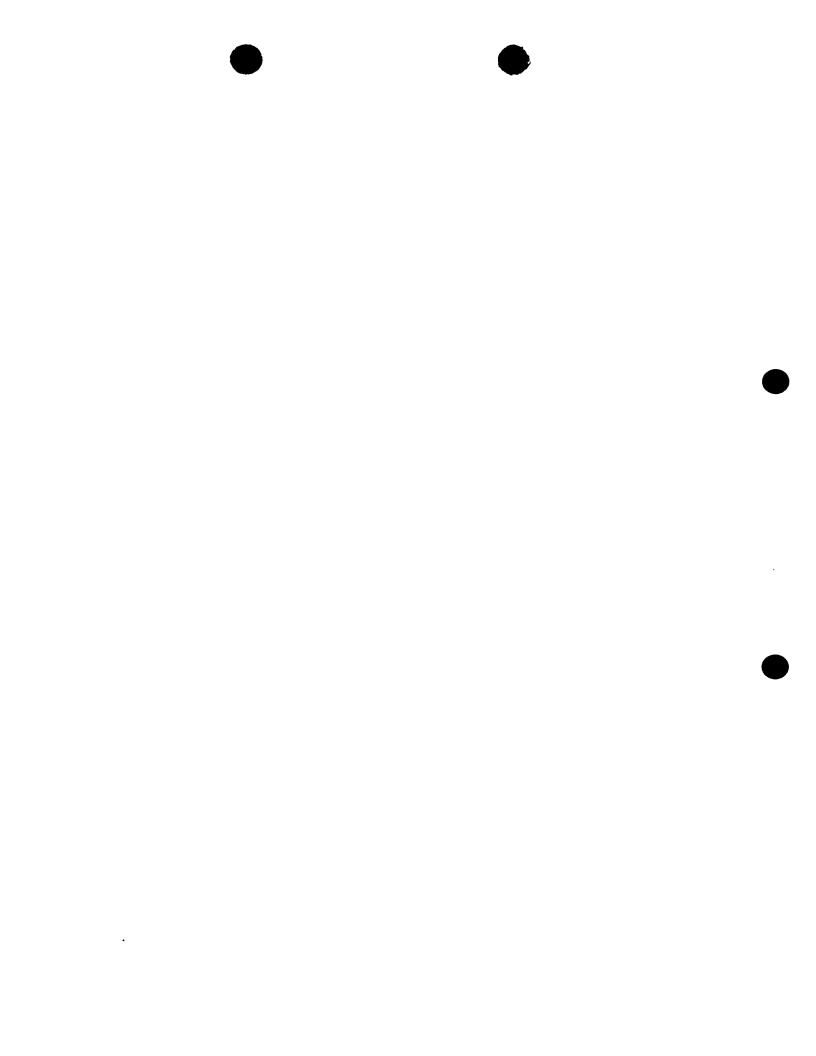
worin

5

10



		14	
		R ¹⁴	Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
			bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8
			Kohlenstoffatomen bedeutet,
5		und	
		R ¹⁷	Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
		_	bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder ver-
			zweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen,
10			Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aroma-
			tischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen
			und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder
			O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen be-
			deutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br,
15			Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-
			Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino,
			Acetylamino, NO ₂ , CF ₃ , OCF ₃ oder CN substituiert
			sein können;
20		und/oder di	e cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesät-
		tigten Carbo	ocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aro-
		matischen o	oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoff-
		atomen und	bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O
		anneliert sei	n können,
25			
	R ³	Wasserstoff o	der Fluor bedeutet,
		_	
	m	eine ganze Za	shl von 1 bis 4 bedeutet,
30	W	CH ₂ , -CH ₂ CH	H ₂ -, CH ₂ CH ₂ CH ₂ , CH=CHCH ₂ bedeutet,



U -CH ₂ - bedeut	tet
-----------------------------	-----

- A Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,
 - R² COOR²⁴ bedeutet,

10 worin

R²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8
Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus
Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können,

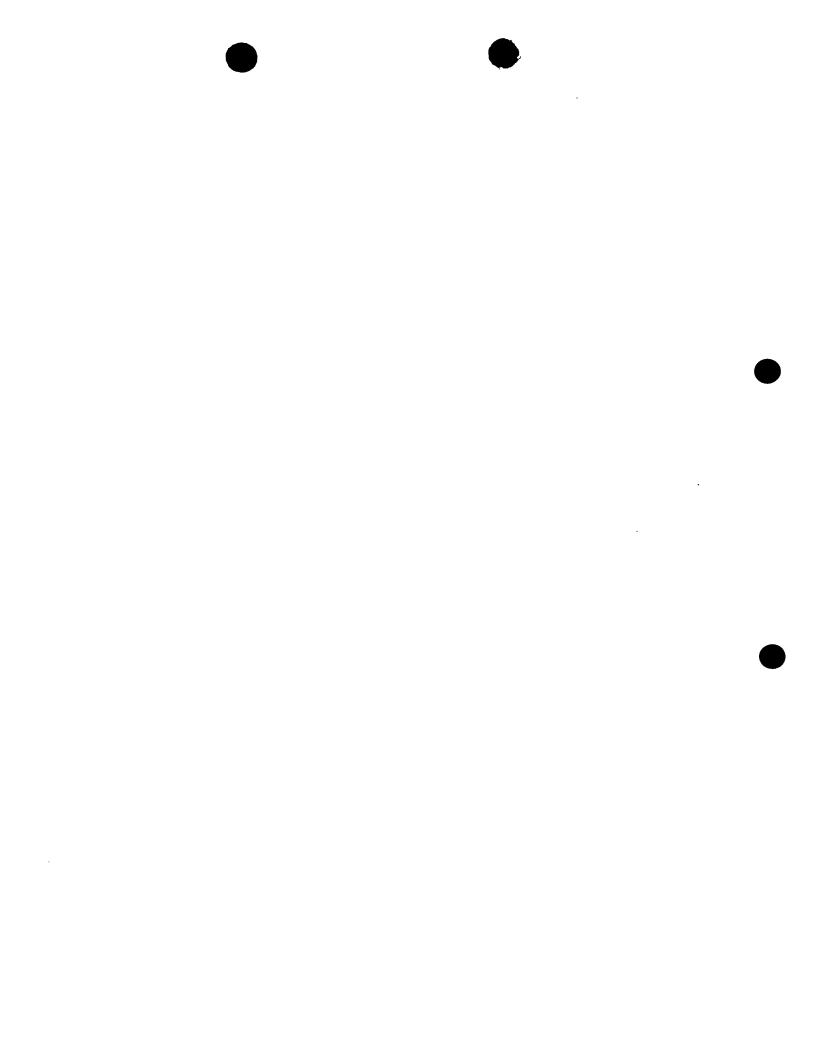
20 worin

R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

n 1 oder 2 bedeutet;

R¹ COOR³⁵ bedeutet,

30 worin



 R^{35}

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

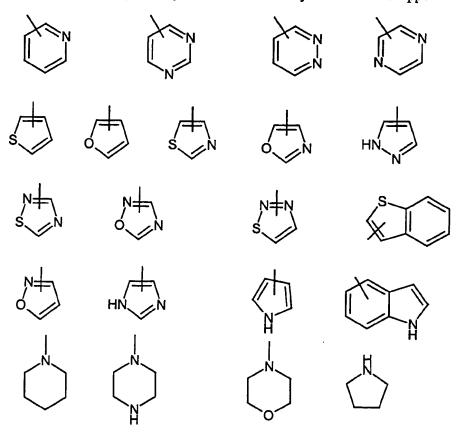
Ganz besonders bevorzugt sind hierbei Verbindungen der Formel (I),

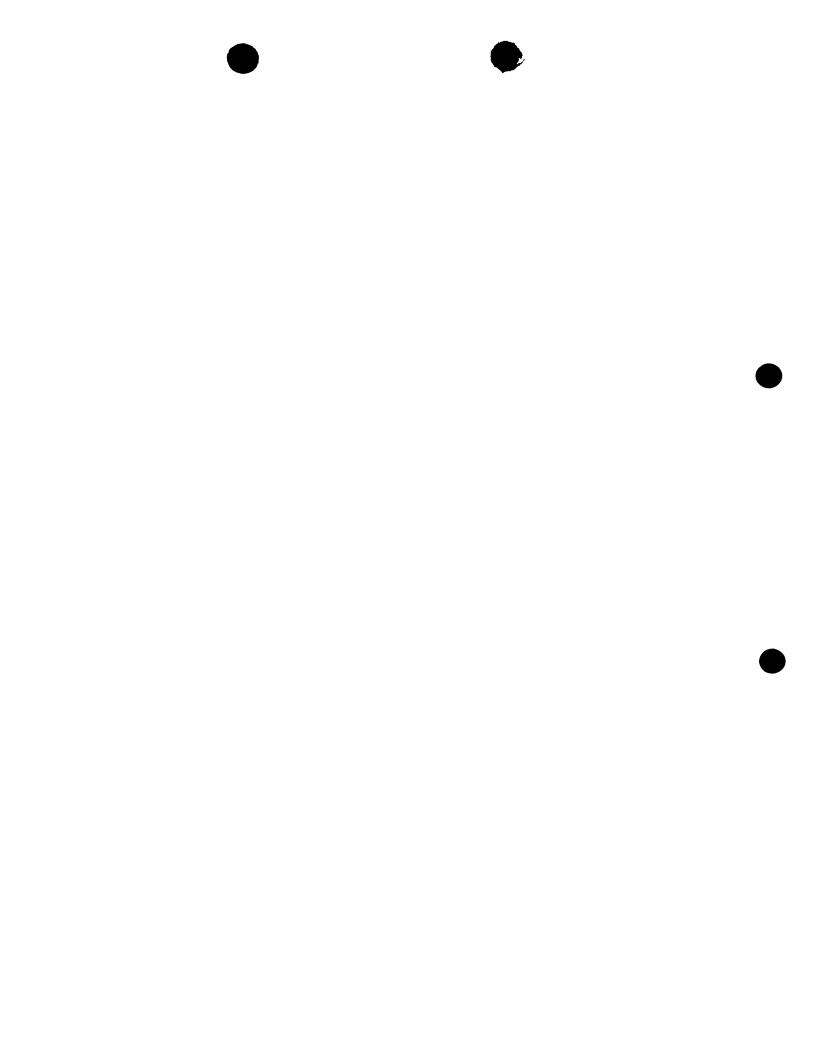
5

worin

- V O bedeutet,
- Q geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

15 Y H, Cyclohexyl, Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe





10

bedeutet,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können.

worin

R⁶

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁷ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

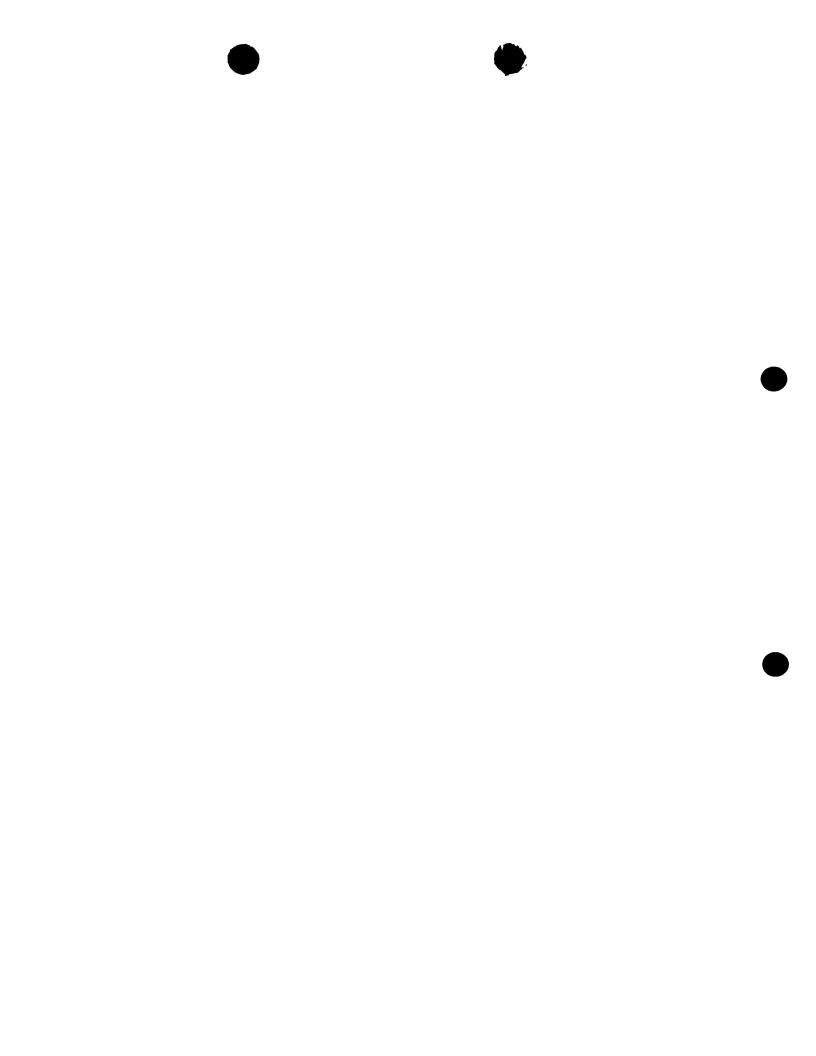
25

15

R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,

wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann,

oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,



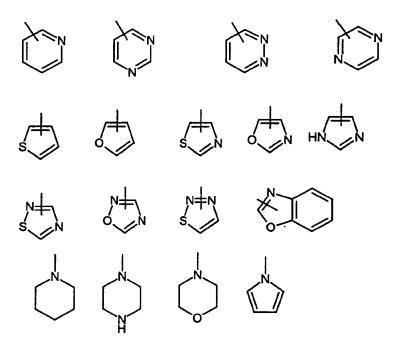
0.

5

0

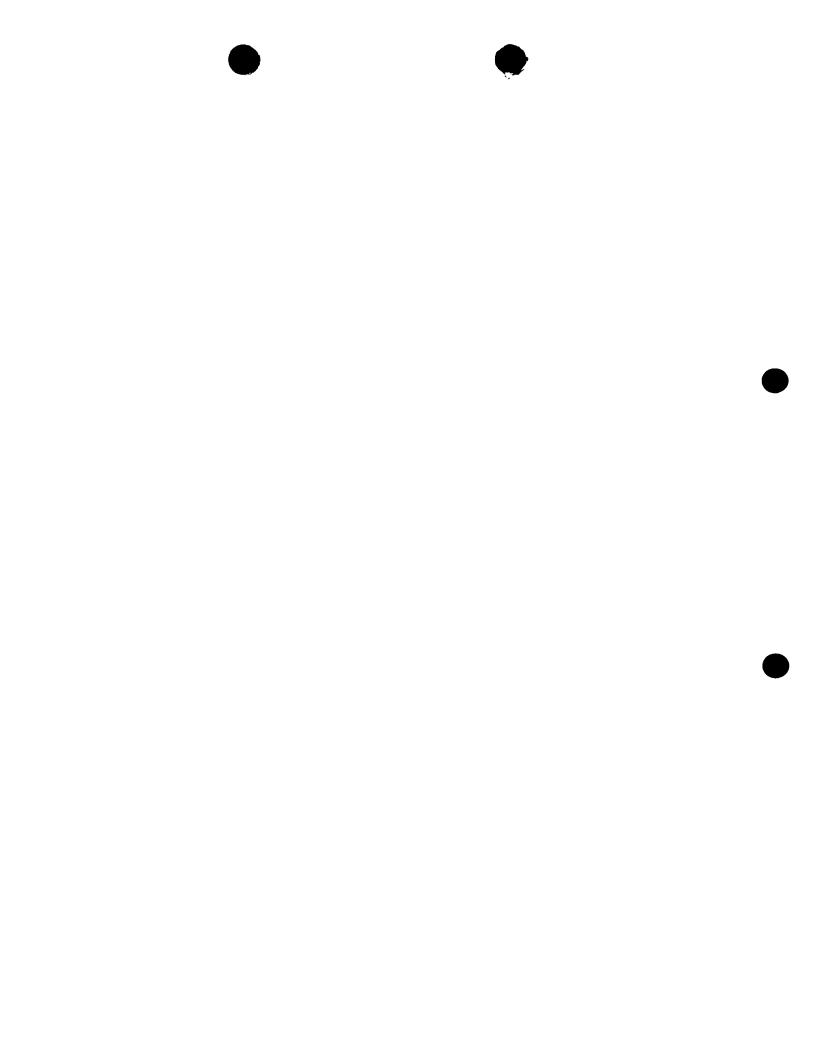
R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach





durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

5

worin

10

 R^{14}

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und

15

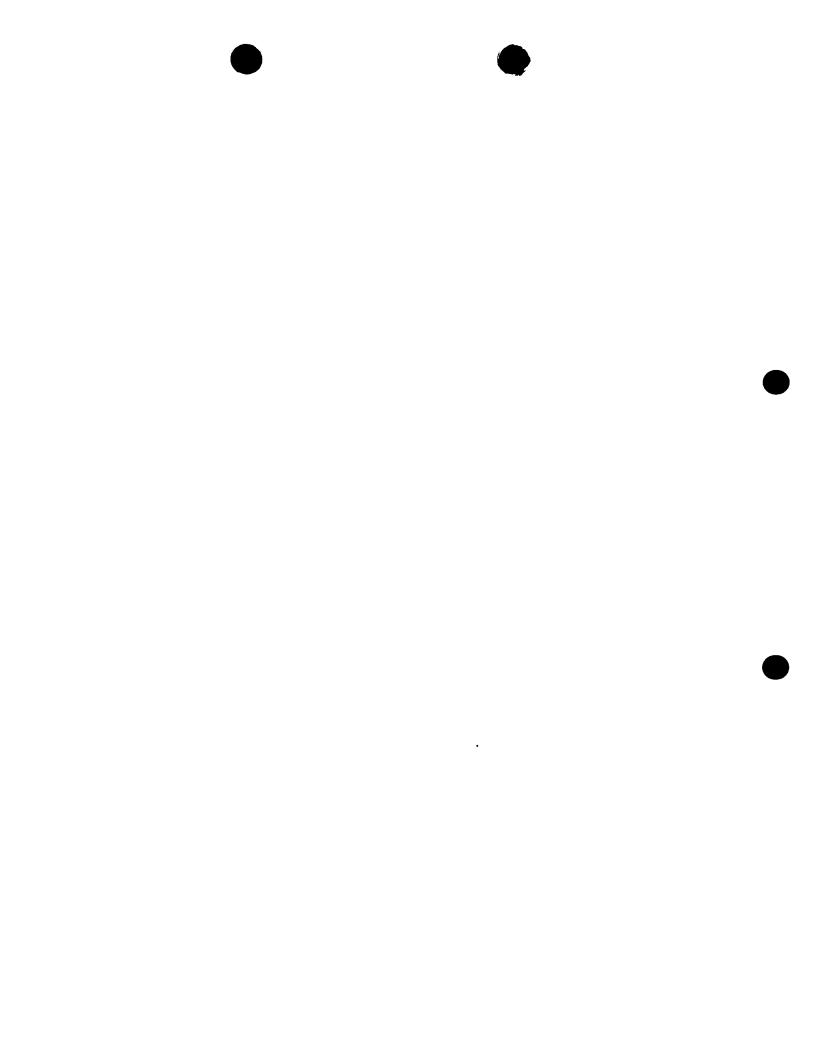
20

 R^{17}

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

25

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoff-



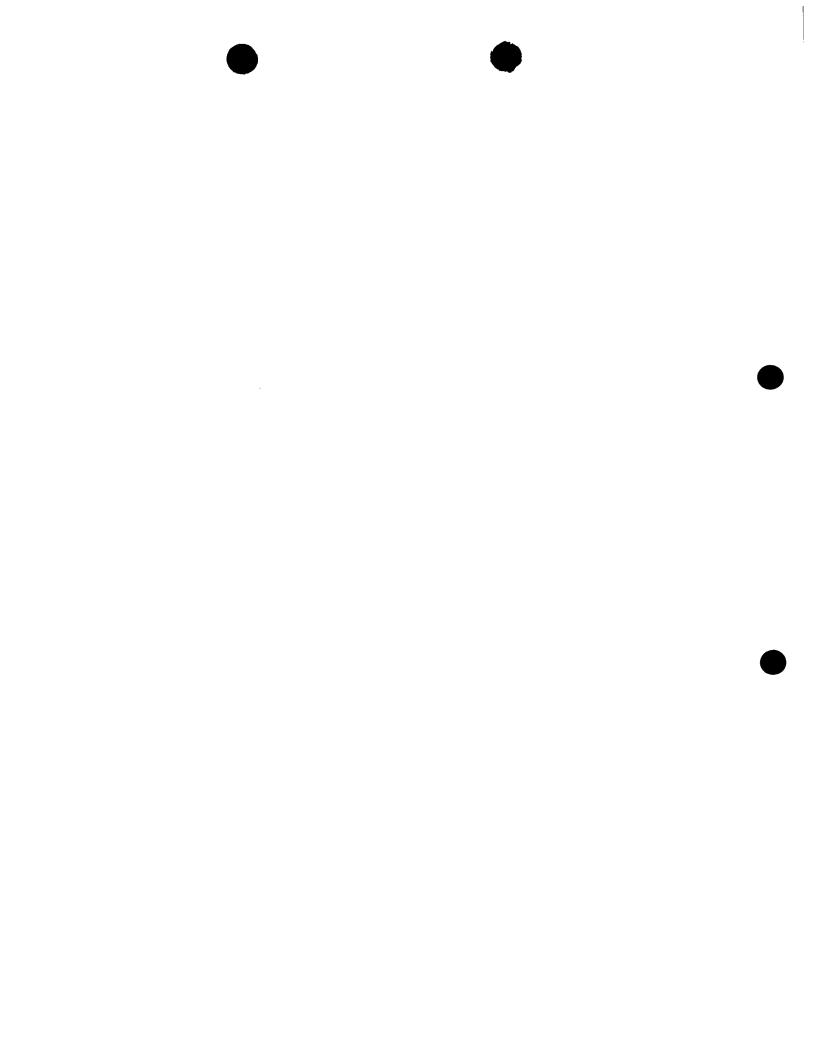
/EP00/08469

atomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

 R^3 Wasserstoff oder Fluor bedeutet, 5 eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet, m W -CH₂- oder -CH₂CH₂- bedeutet, 10 U -CH₂- bedeutet, Α Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann, 15 COOR²⁴ bedeutet. R^2 worin 20 R^{24} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 25 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können, worin R^{30}

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis

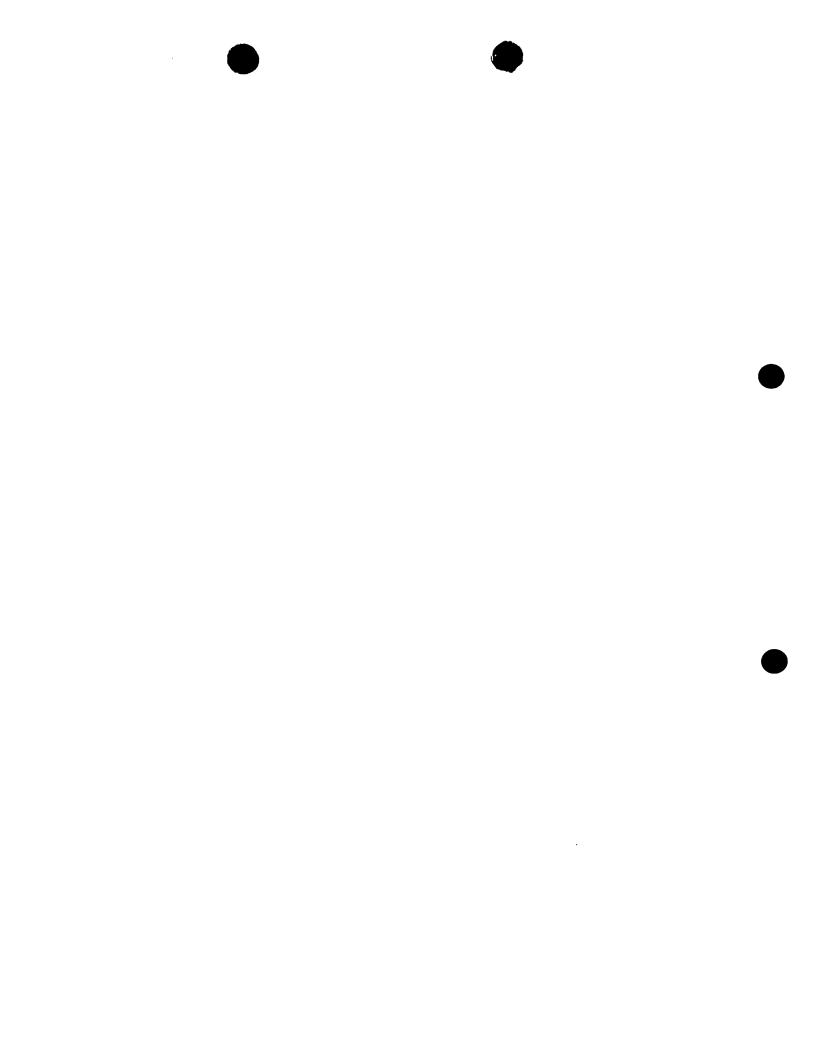
zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,



W

-CH₂CH₂- bedeutet,

	n	1 oder 2 bedeutet;	
_	R^1	COOR ³⁵ bedeutet,	
5		worin	
		R ³⁵	Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes
10			Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.
10		emäß besonders bevo weils COOH bedeute	orzugt sind Verbindungen der Formel (I), bei denen en.
	Ganz besone	ders bevorzugt sind	gemäß der vorliegenden Erfindung Verbindungen,
15	bei denen		
	v	O bedeutet,	
	Q	CH ₂ bedeutet,	
20			
	Y	Phenyl bedeutet, o	das mit einem Rest substituiert ist, der aus der
			aus 2-Phenylethyl, Cyclohexyl, 4-Chlorphenyl, 4-
		Methoxyphenyl,	4-Trifluormethylphenyl, 4-Cyanophenyl, 4-
25			Methoxyphenoxy, 4-Trifluormethylphenoxy, 4-
23		Суапорпеноху, 4-М	Methylphenyl ausgewählt ist,
	R ³	Wasserstoff oder Fl	uor bedeutet,
30	m	eine ganze Zahl vor	1 1 bis 2 bedeutet,



U -CH₂- bedeutet,

A Phenyl bedeutet,

5

15

20

- R² COOH bedeutet, wobei R² in 4-Position zum Rest U angeordnet ist,
- X (CH₂)₄ bedeutet,

10 R¹ COOH bedeutet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

	``		
		•	
			_

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise, beispielsweise durch Racematspaltung oder chromatographische Trennung, in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen. In den erfindungsgemäßen Verbindungen vorhandene Doppelbindungen können in der cis- oder trans- Konfiguration (Z- oder E-Form) vorliegen.

10

30

5

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten soweit nicht anders angegeben im allgemeinen die folgende Bedeutung:

Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl, Nonyl, Decyl, Dodeyl, Eicosyl genannt.

Alkylen steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methylen, Ethylen,
Propylen, α-Methylethylen, β-Methylethylen, α-Ethylethylen, β-Ethylethylen,
Butylen, α-Methylpropylen, β-Methylpropylen, γ-Methylpropylen, α-Ethylpropylen,
β-Ethylpropylen, γ-Ethylpropylen, Pentylen, Hexylen, Heptylen, Octylen, Nonylen,
Decylen, Dodeylen und Eicosylen genannt.

Alkenyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlen-wasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl, Isooctenyl genannt.

		*

10

15

20

25

Alkinyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethinyl, 2-Butinyl, 2-Pentinyl und 2-Hexinyl benannt.

Alkendiyl steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Ethen-1,2-diyl, Propen-1,3-diyl, Propen-1,2-diyl, 1-Buten-1,3-diyl, 1-Buten-1,2-diyl, 2-Buten-1,4-diyl, 2-Buten-1,3-diyl, 2-Buten-2,3-diyl genannt.

Alkindiyl steht im allgemeinen für eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffbrücke mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethin-1,2-diyl, Propin-1,3-

Acyl steht im allgemeinen für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, das über eine Carbonylgruppe gebunden ist. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

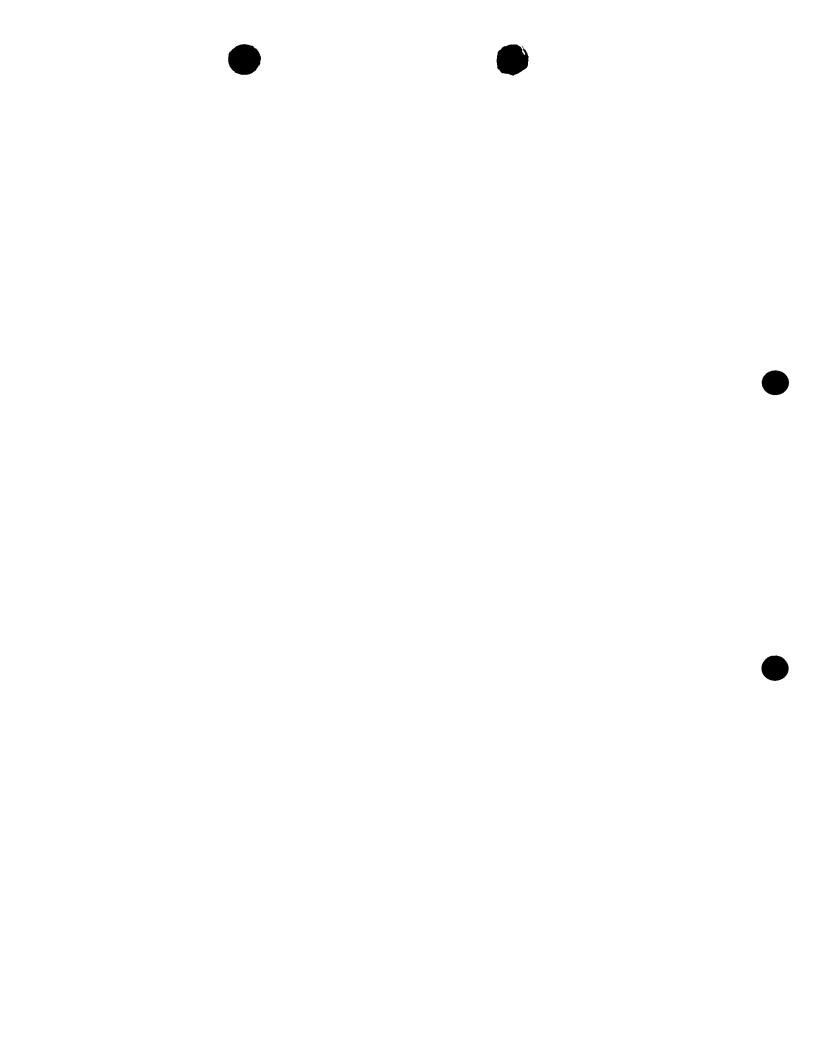
diyl, 1-Butin-1,4-diyl, 1-Butin-1,3-diyl, 2-Buten-1,4-diyl genannt.

Alkoxy steht im allgemeinen für einen über einen Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt. Die Begriffe "Alkoxy" und "Alkyloxy" werden synonym verwendet.

Alkoxyalkyl steht im allgemeinen für einen Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, der durch einen Alkoxyrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

30

Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel



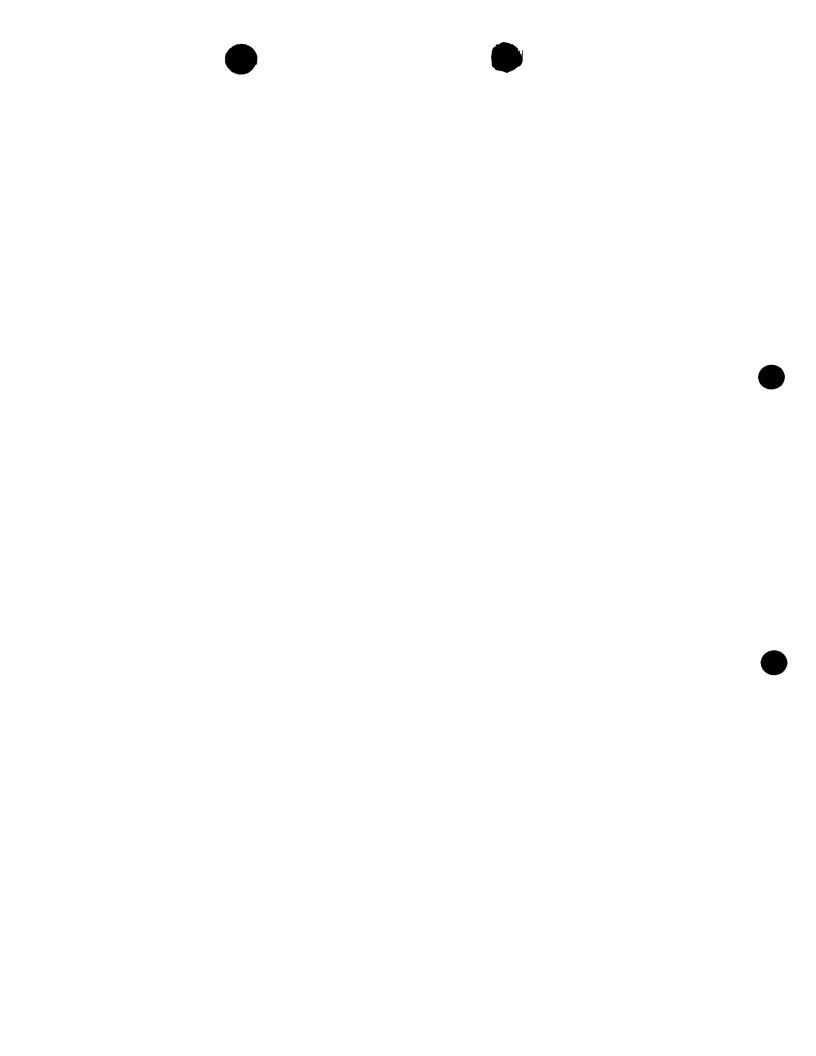
30

dargestellt werden.

- Alkyl steht hierbei im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 13 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxycarbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.
- Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis
 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.
 Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.
- Cycloalkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest, dessen Kohlenwasserstoffrest ein Cycloalkylrest ist. Der Cycloalkylrest hat im allgemeinen bis zu 8
 Kohlenstoffatome. Als Beispiele seien genannt: Cyclopropyloxy und Cyclohexyloxy.
 Die Begriffe "Cycloalkoxy" und "Cycloalkyloxy" werden synonym verwendet.
- Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffato-20 men. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen, beispielsweise 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann und der im Fall eines Stickstoffatoms auch über dieses gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, 1,2,3 Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl,



Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Thiazolyl, Furyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Tetrahydropyranyl. Der Begriff "Heteroaryl" (bzw. "Hetaryl") steht für einen aromatischen heterocyclischen Rest.

5

Bei den in der vorliegenden Anmeldung gezeigten Heterocyclenstrukturen ist jeweils nur eine Bindung zur benachbarten Gruppe angedeutet, z.B. bei den Heterocyclenstrukturen, die für Y in Frage kommen, die Bindung zur Einheit Q. Unabhängig davon können diese Heterocyclenstrukturen jedoch wie angegeben weitere Substituenten tragen.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man

[A] Verbindungen der Formel (II)

15

25

10

$$(R^3)_m$$
 $W-N$
 $U-A-R^2$
 (II)

mit Verbindungen der Formel (III)

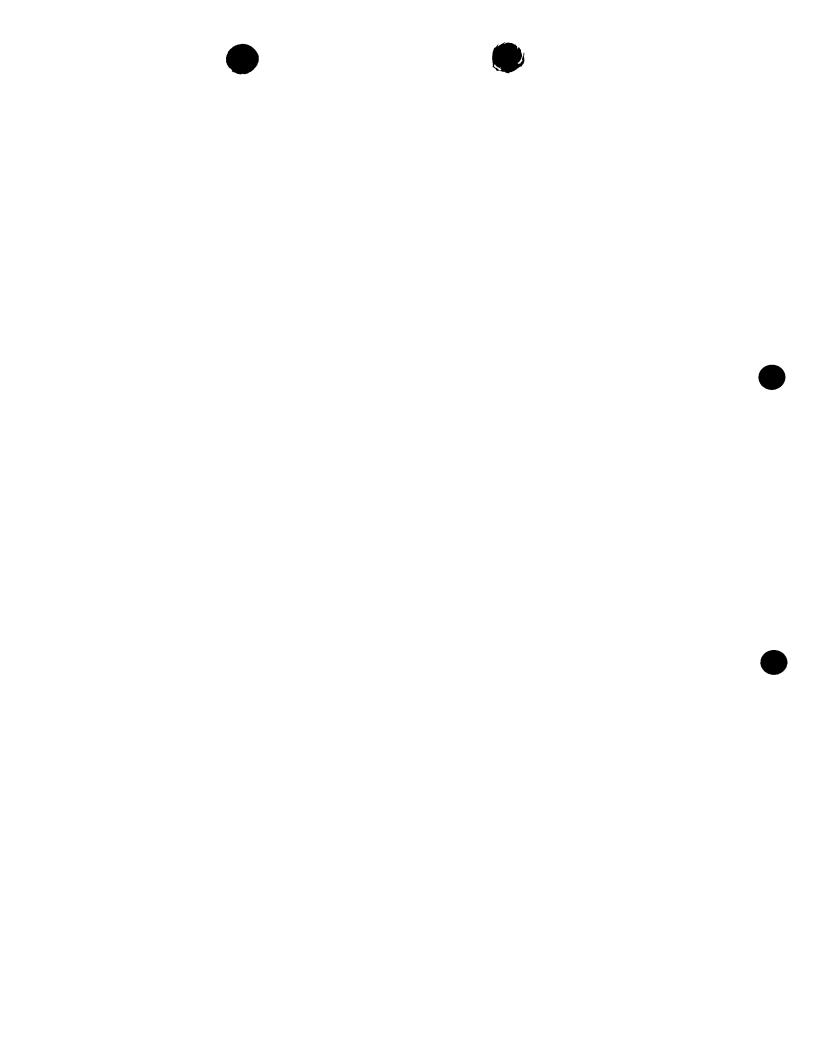
20 E-X-R¹

(III)

umsetzt,

worin

R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,



E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

5 oder

10

[B] Verbindungen der Formel (IV)

$$\begin{array}{ccc}
H \\
N \longrightarrow X \longrightarrow R^1 \\
U \\
A - R^2
\end{array} (IV)$$

mit Verbindungen der Formel (V)

$$(R^3)_m$$
 $W - E$ (V)

15 umsetzt,

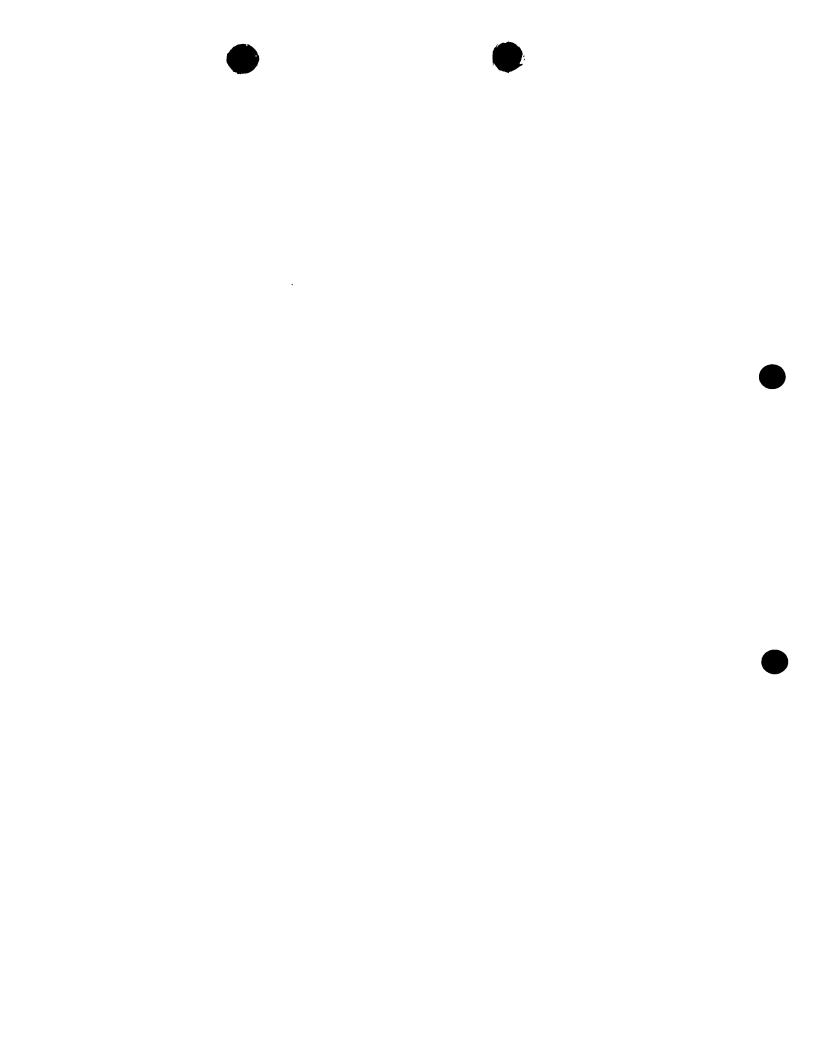
worin

R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

25



[C] Verbindungen der Formel (VI)

$$(R^3)_m$$
 W X R^1

5 mit Verbindungen der Formel (VII)

E-U-A-R² (VII) umsetzt,

10 worin

15

20

R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

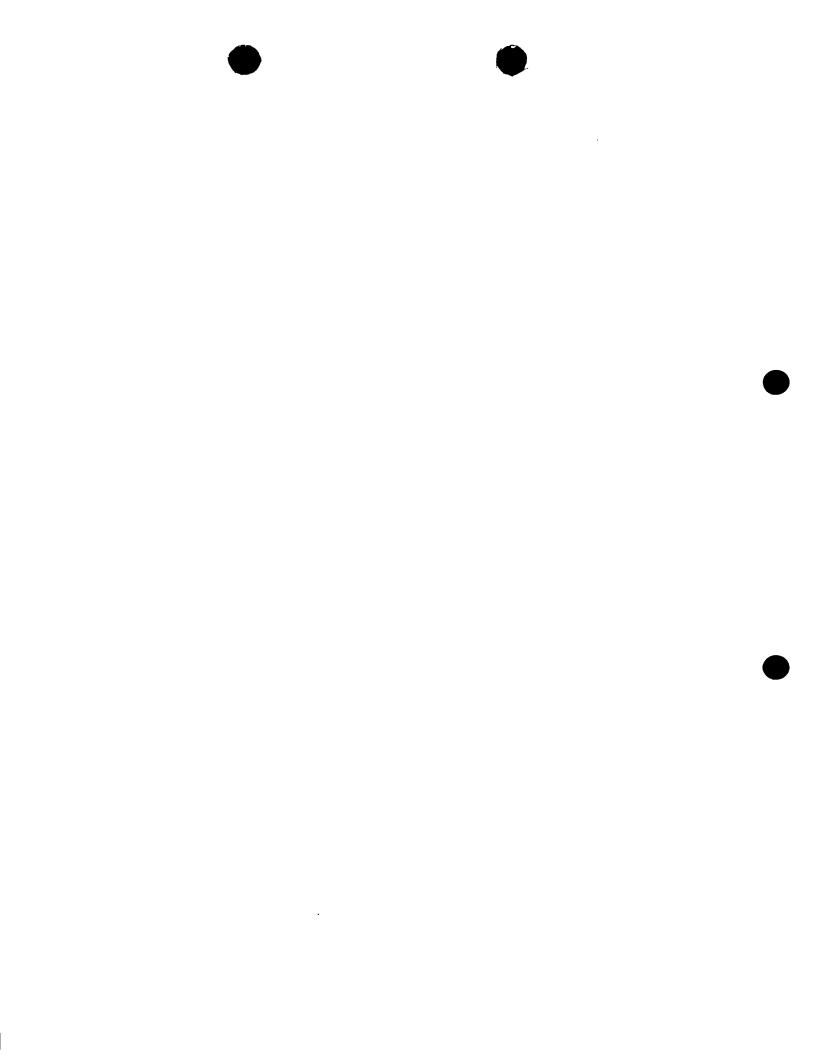
E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

[D] Verbindungen der Formel (VIII),

$$(R^3)_m$$
 $W \longrightarrow N \longrightarrow X \longrightarrow R^1$
 $U \longrightarrow A - R^2$
 $V = W \longrightarrow A \longrightarrow R^1$
 $V = W \longrightarrow A \longrightarrow R^2$

worin



F/EP00/08469

Va

für O oder S steht und

R¹, R², R³, Y,Q,W,U, A, X und m die vorstehend angegebene Bedeutung haben

5

mit Verbindungen der Formel (IX)

$$E^{Q}_{Y}$$
 (IX)

10

umsetzt,

worin

Q, Y

die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

15

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

20

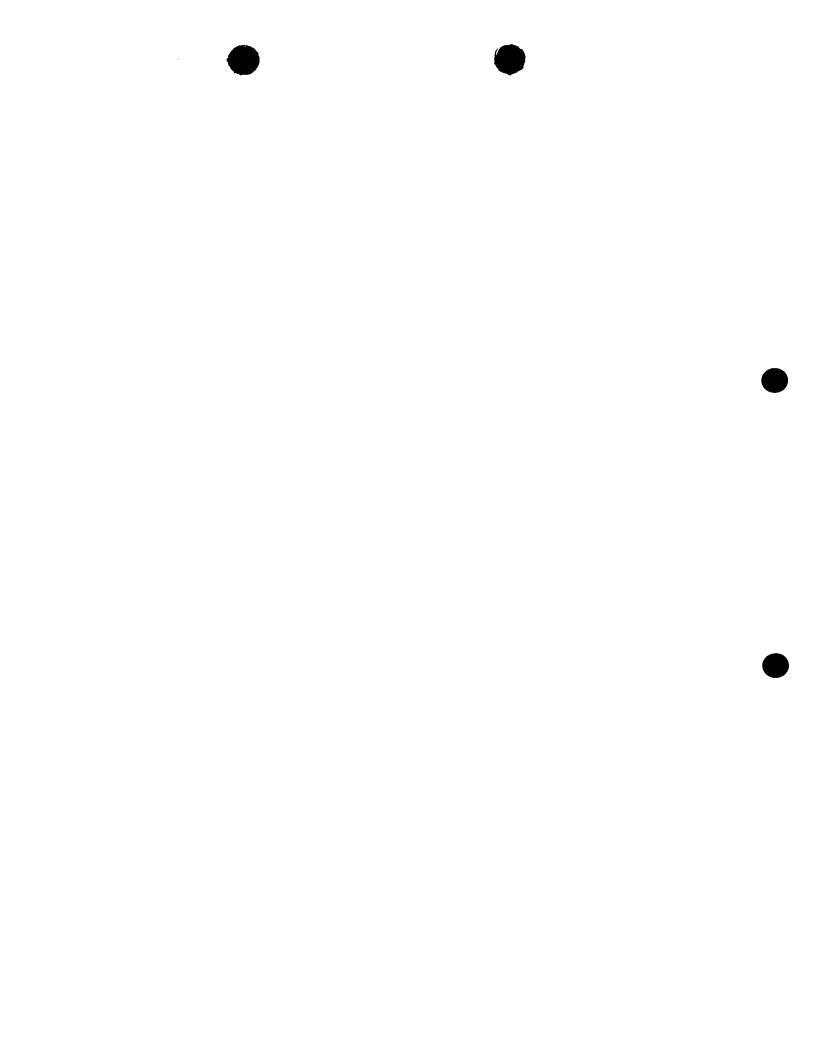
[E] Verbindungen der Formel (X),

$$(R^3)_m \longrightarrow W \longrightarrow N \longrightarrow X \longrightarrow R^1_b$$

$$U \searrow_{A-R^2_b} \qquad (X)$$

25

worin



10

R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

- 42 -

R¹_b und R²_b jeweils unabhängig für CN oder COOAlk stehen, wobei

Alk für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest
mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

mit wässrigen Lösungen starker Säuren oder starker Basen in die entsprechenden freien Carbonsäuren überführt.

oder

[F] Verbindungen der Formel (XI)

$$(R^3)_m$$
 $W-N-X-R^1$
 U_{A-R^2}
 (XI)

15

20

worin

R¹, R², R³, V, Q, X, W, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie vorstehend definiert haben,

L für Br, I oder die Gruppe CF₃SO₂-O steht,

mit Verbindungen der Formel (XII)

25 M-Z (XII)

/EP00/08469

worin

M

für einen Aryl oder Heteroarylrest, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylrest oder Cycloalkylrest oder für einen Arylalkyl, einen Arylalkenyl- oder einen Arylalkinylrest steht,

5

Z für die Gruppierungen -B(OH)₂, -CH≡CH, -CH=CH₂ oder -Sn(nBu)₃ steht

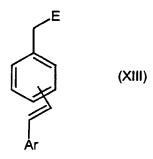
10

in Gegenwart einer Palladiumverbindung, gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe und in Gegenwart einer Base umsetzt;

oder

15

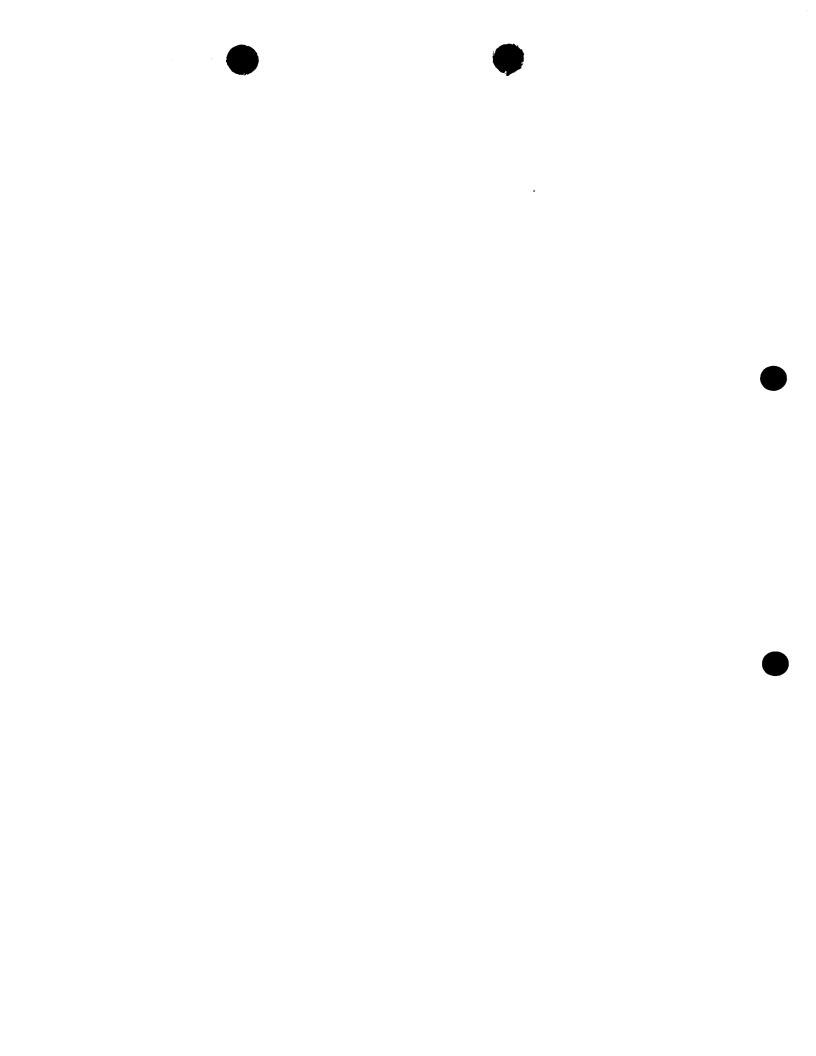
[G] Verbindungen der Formel (XIII)



20

worin

- Ar für einen Aryl oder Heteroarylrest steht,
- E eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird.



nach Verfahren D mit Verbindungen der Formel (VIII) umsetzt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XIV)

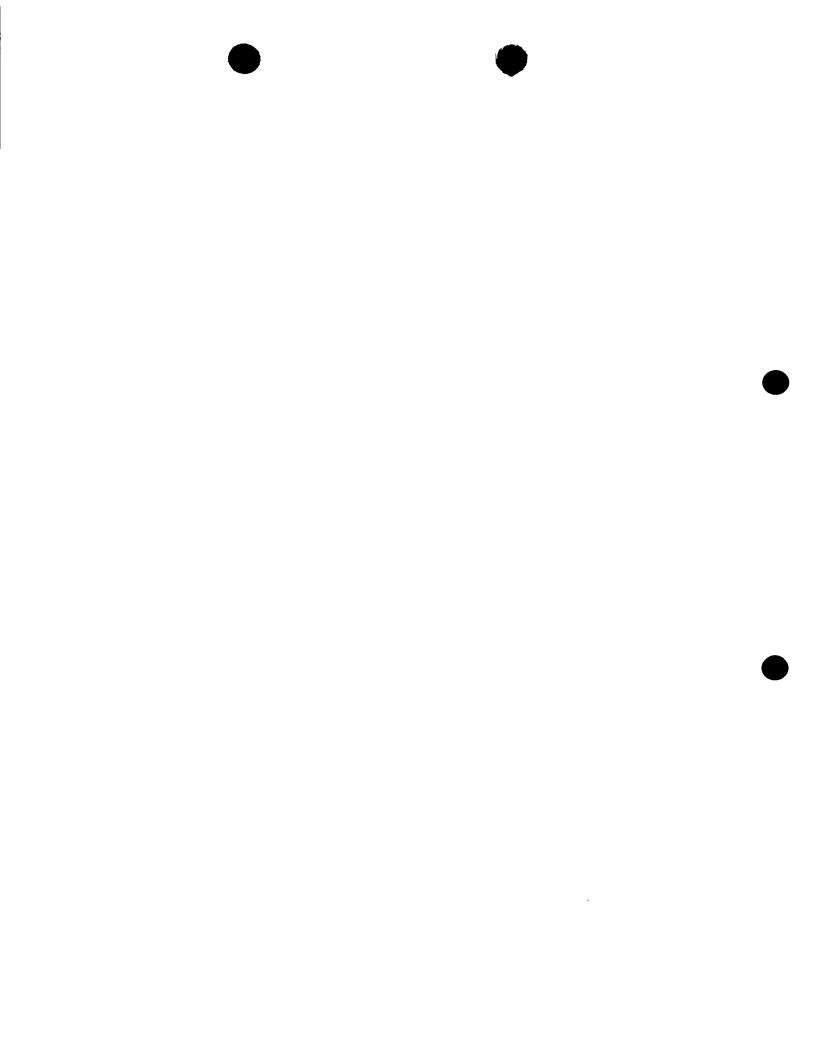
$$(R^3)_m$$
 $W-N-X-R^1$
 U
 $A-R^2$
 (XIV)

5

10

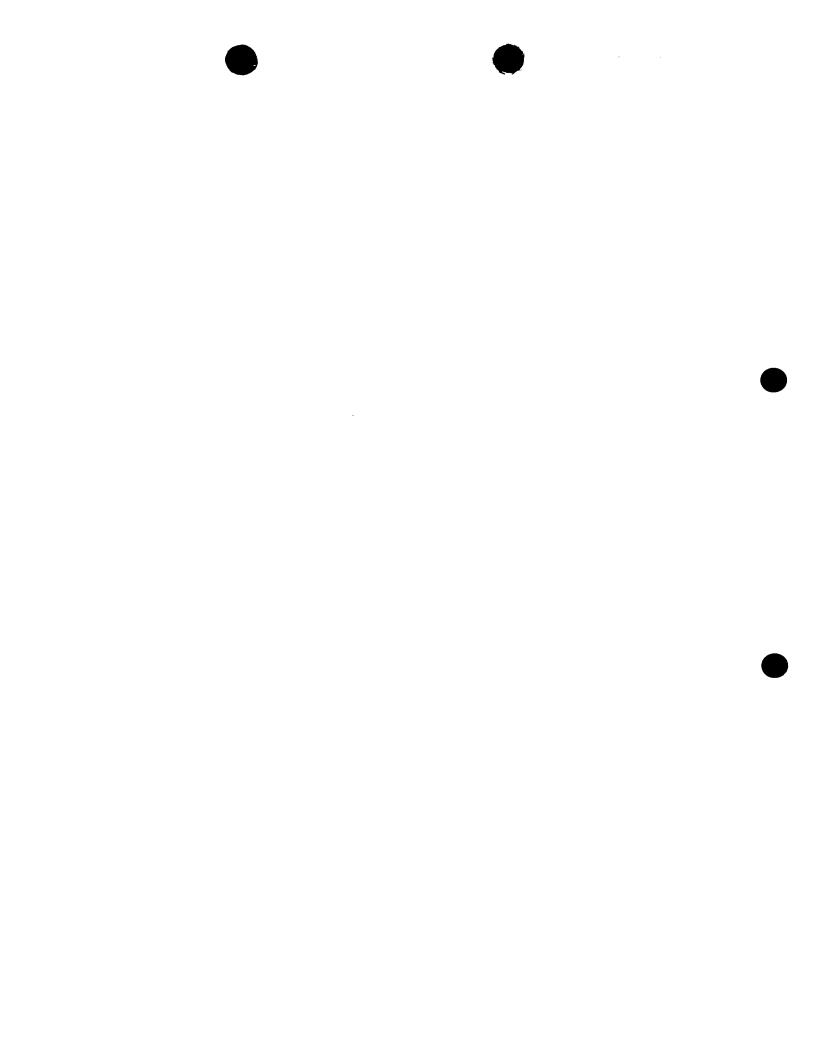
mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators hydriert.

Die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) werden nachstehend anhand beispielhafter, nicht einschränkender Ausführungsformen veranschaulicht:



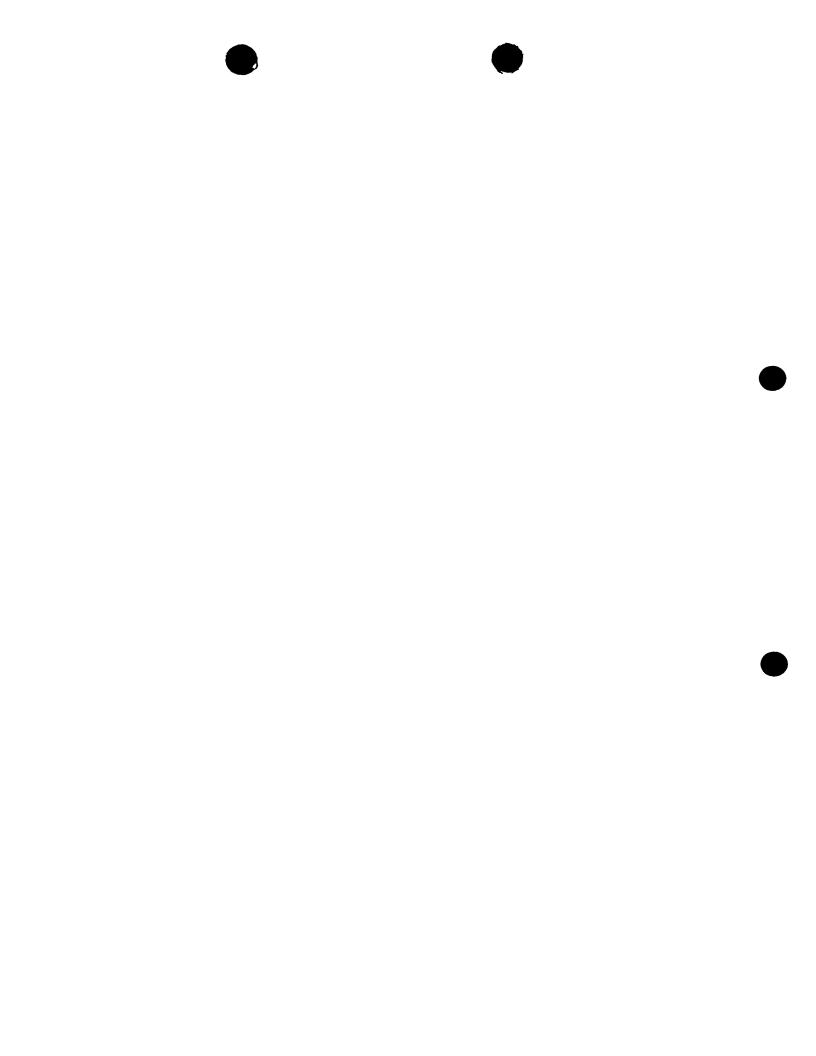
Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren A /E:

5 Steht (VIII) beispielsweise für Methyl 4-{[(2-methoxyphenethyl)amino]-methyl}benzoat und (IX) für 2-Chlorphenylmethylchlorid, so lassen sich Verfahren D bzw. E wie im folgenden Schema gezeigt darstellen.



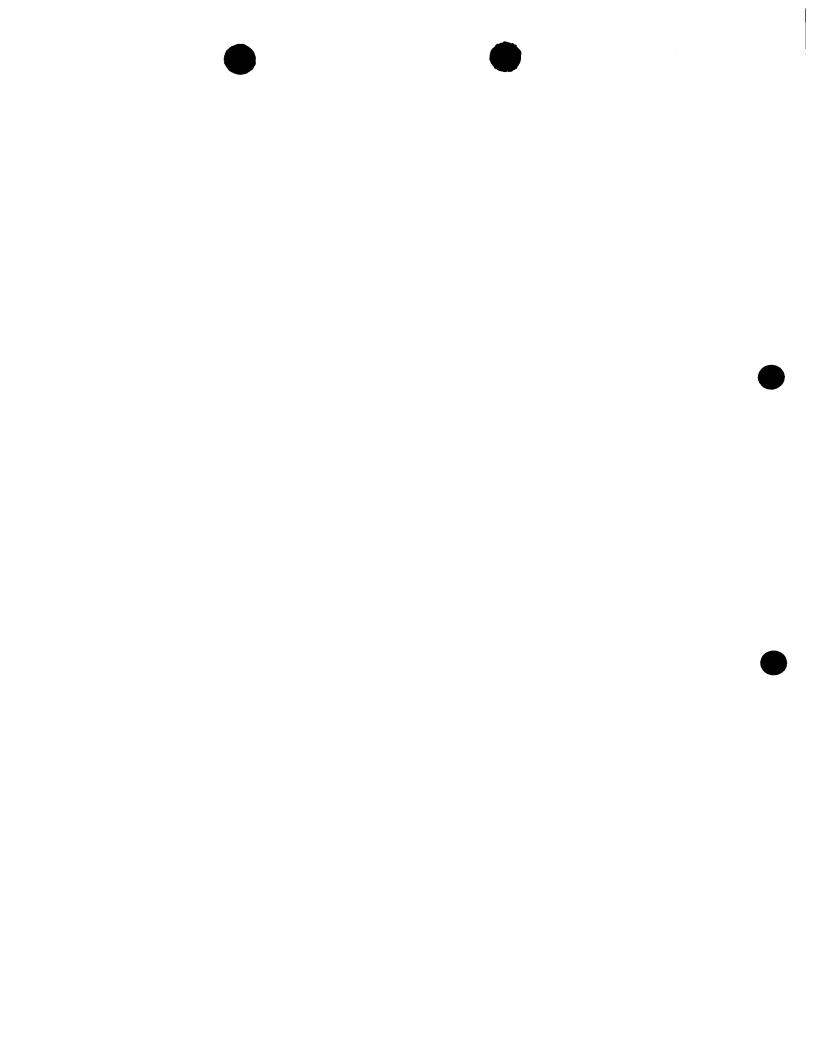
Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren D/E:

Steht (IV) beispielsweise für Methyl 4-{[(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]-methyl}benzoat und (V) für 1-[2-(benzyloxy)phenyl]-2-bromo-1-ethanon, so lassen sich Verfahren B bzw. E wie im folgenden Schema gezeigt darstellen:



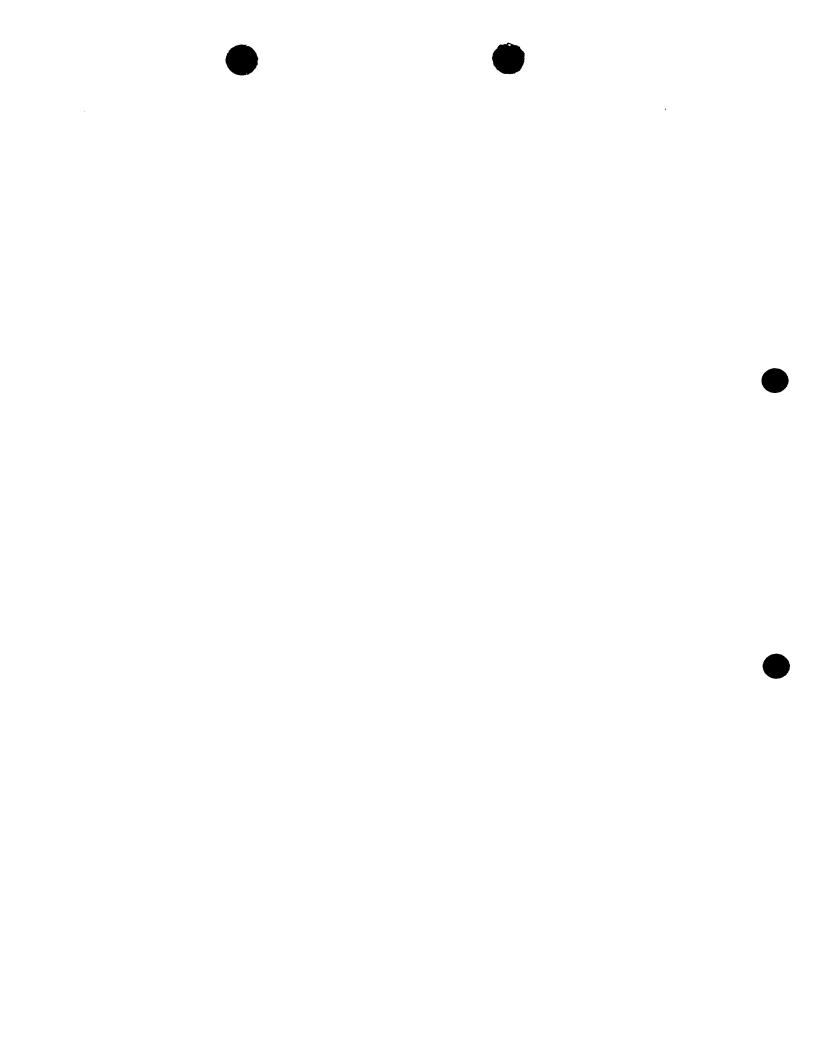
Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren B/E:

Steht (VI) beispielsweise für Methyl 5-{[2-(benzyloxy)phenethyl]amino}pentanoat und (VII) für Methyl 4-(bromomethyl)benzoat, so lassen sich Verfahren C bzw. E wie im folgenden Schema gezeigt darstellen:



Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren C/E:

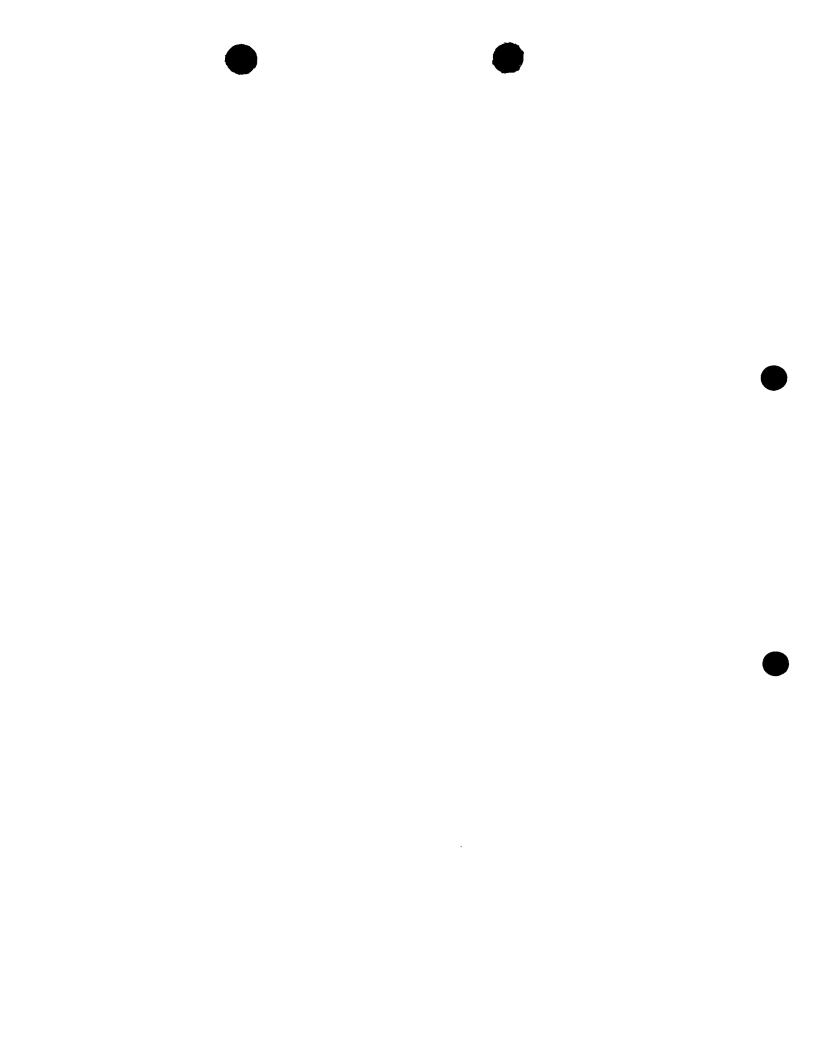
Vorzugsweise ist R = t-Bu



Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren D/F/E

Beispiel für Reaktionssequenz nach Verfahren D/G/E

Für die erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugte Lösungsmittel sind herkömmliche organische Lösungsmittel, welche sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern, oder Wasser. Vorzugsweise können für das erfindungsgemäße Verfahren Ether

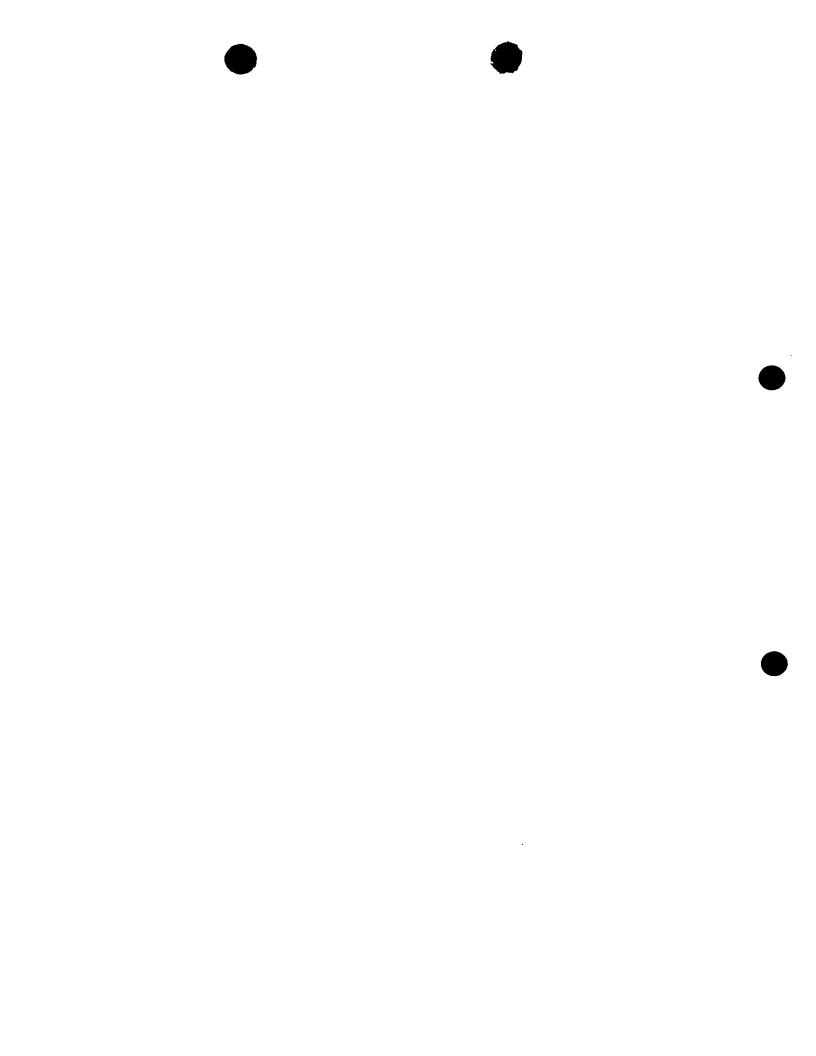


wie Diethylether, Butylmethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol oder Petrolether, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphortriamid, oder 1,3-Dimethyl-imidazolidin-2-on, 1,3-Dimethyl-tetrahydropyrimidin-2-on, Acetonitril, Essigsäureethylester oder Dimethylsulfoxid verwendet werden. Es ist selbstverständlich auch möglich, Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel zu verwenden.

Die für die erfindungsgemäßen Verfahren bevorzugten Basen umfassen herkömmlicherweise für basische Reaktionen eingesetzte basische Verbindungen. Vorzugsweise können Alkalimetallhydride wie beispielsweise Natriumhydrid oder Kaliumhydrid, oder Alkalimetallalkoholate wie Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat, Kaliummethanolat, Kaliummethanolat oder Kalium-t.-butylat, oder Carbonate wie Natriumcarbonat, Cäsiumcarbonat oder Kaliumcarbonat oder Amide wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid, oder Organolithium-Verbindungen wie Phenyllithium, Butyllithium oder Methyllithium oder Natriumhexamethyldisilazan verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verfahren A bis C können vorzugsweise in Acetonitril jeweils durch Reaktion der Verbindungen (II) und (III), (IV) und (V) beziehungsweise (VI) und (VII) in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Et₃N, DABCO, K₂CO₃, KOH, NaOH oder NaH durchgeführt werden. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von –20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +70°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

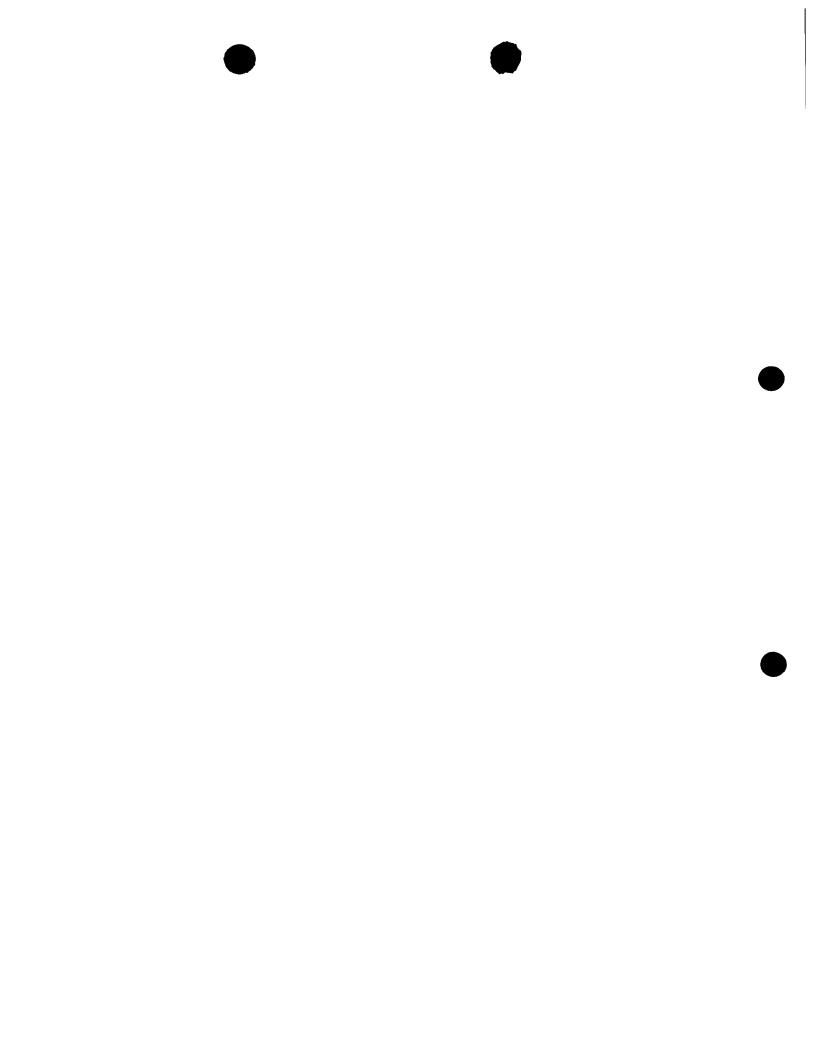
Bei den erfindungsgemäßen Verfahren A bis C wird eine Verbindung der Formel (I) durch nukleophile Substitution einer Abgangsgruppe E in einer der Verbindungen der Formel (III), (V) oder (VII) durch die Aminfunktion einer der Verbindungen der Formel (II), (IV) oder (VI) dargestellt. Als Abgangsgruppen E kommen hierbei bei-



spielsweise in Frage: Halogen, Tosylat, Mesylat, oder eine durch Reagenzien wie Diisopropylazodicarboxylat/PPh3 aktivierte Hydroxyfunktion (Mitsonobu-Reaktion). Das erfindungsgemäße Verfahren D kann vorzugsweise in Acetonitril durch Reaktion der Verbindungen (VIII) und (IX) in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Et3N, DABCO, K2CO3, KOH, NaOH oder NaH durchgeführt werden. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von – 20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +90°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren D wird eine Verbindung der Formel (I) durch nukleophile Substitution einer Abgangsgruppe E in der Verbindung der Formel (IX) durch die Hydroxy- oder Thiolfunktion der Verbindung der Formel (VIII) dargestellt. Als Abgangsgruppen E kommen hierbei beispielsweise in Frage: Halogen, Tosylat, Mesylat, oder eine durch Reagenzien wie Diisopropylazodicarboxylat/PPh₃ aktivierte Hydroxyfunktion (Mitsonobu-Reaktion).

Beim erfindungsgemäßen Verfahren E wird eine Verbindung der Formel (I), bei der R¹ und R² jeweils für eine freie Carboxylfunktion stehen, durch Überführung von Ester- und/oder Nitrilfunktionen der Verbindung (X) in die entsprechenden freien Carboxylfunktionen erhalten. Diese Reaktion kann beispielsweise durch Zugabe wässriger Lösungen starker Säuren wie z.B. HCl oder H₂SO₄, oder starker Basen wie z.B. NaOH, KOH oder LiOH erfolgen. Die Reaktion kann in einem der vorstehend genannten organischen Lösungsmitteln, in Wasser oder in Gemischen aus organischen Lösungsmitteln mit Wasser durchgeführt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist beispielsweise die Durchführung der Reaktion in einem Gemisch aus Wasser und Methanol oder Dioxan. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +90°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden



(beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

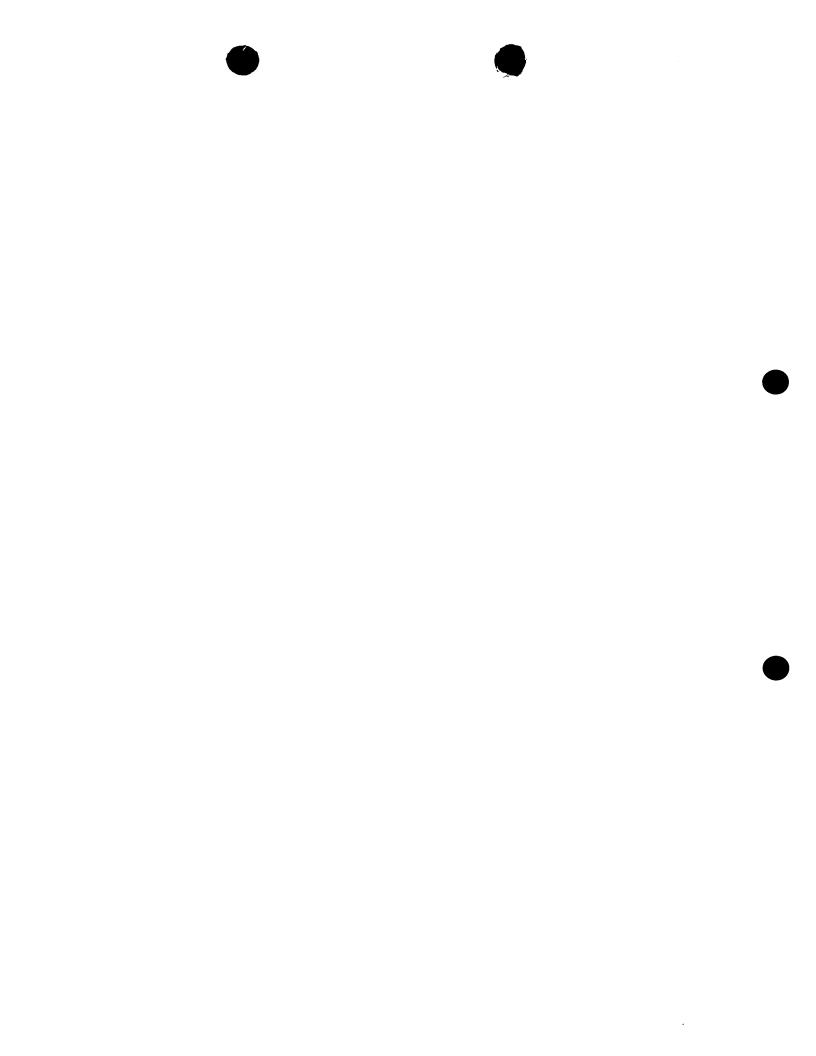
Beim erfindungsgemäßen Verfahren F wird eine Verbindung der Formel (I) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (XI), welche eine substituierbare Gruppe L enthält, mit einer Verbindung der Gruppe (XII) in Gegenwart einer Palladiumverbindung sowie gegebenenfalls eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe im basischen Medium dargestellt. Die Reaktion stellt formal eine reduktive Kupplung der Verbindungen der Formeln (XI) und (XII) dar, wie sie z.B. in L.S. Hegedus, Organometallics in Synthesis, M. Schlosser, Ed., Wiley & Sons, 1994, beschrieben ist.

Als substituierbare Gruppe L bei den Verbindungen der Formel (XI) kann beispielsweise ein Halogenrest wie Br oder I oder eine herkömmliche Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Triflatrest verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel (XII) enthalten eine reaktive Gruppe Z, welche aus der Gruppe, bestehend aus −B(OH)₂, -CH≡CH, -CH=CH₂ oder −Sn(nBu)₃, ausgewählt werden kann.

Als Palladiumverbindung kann eine Palladium(II)-Verbindung wie z.B. Cl₂Pd(PPh₃)₂ oder Pd(OAc)₂ oder eine Palladium(0)-Verbindung wie z.B. Pd(PPh₃)₄ oder Pd₂(dba)₃ verwendet werden. Falls erforderlich, können dem Reaktionsgemisch noch zusätzlich ein Reduktionsmittel wie beispielsweise Triphenylphosphin oder andere Zusatzstoffe wie beispielsweise Cu(I)Br, NBu₄NCl, LiCl oder Ag₃PO₄ zugesetzt werden (vgl. hierzu T Jeffery, Tetrahedron lett. 1985, 26, 2667-2670; T. Jeffery, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1984, 1287-1289; S. Bräse, A. deMejiere in "Metalcatalyzied cross-coupling reactions", Ed. F. Diederich, P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim 1998, 99-166).

Die Reaktion wird in Gegenwart einer herkömmlichen Base wie z.B. Na₂CO₃, NaOH oder Triethylamin durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen die vorstehend genann-



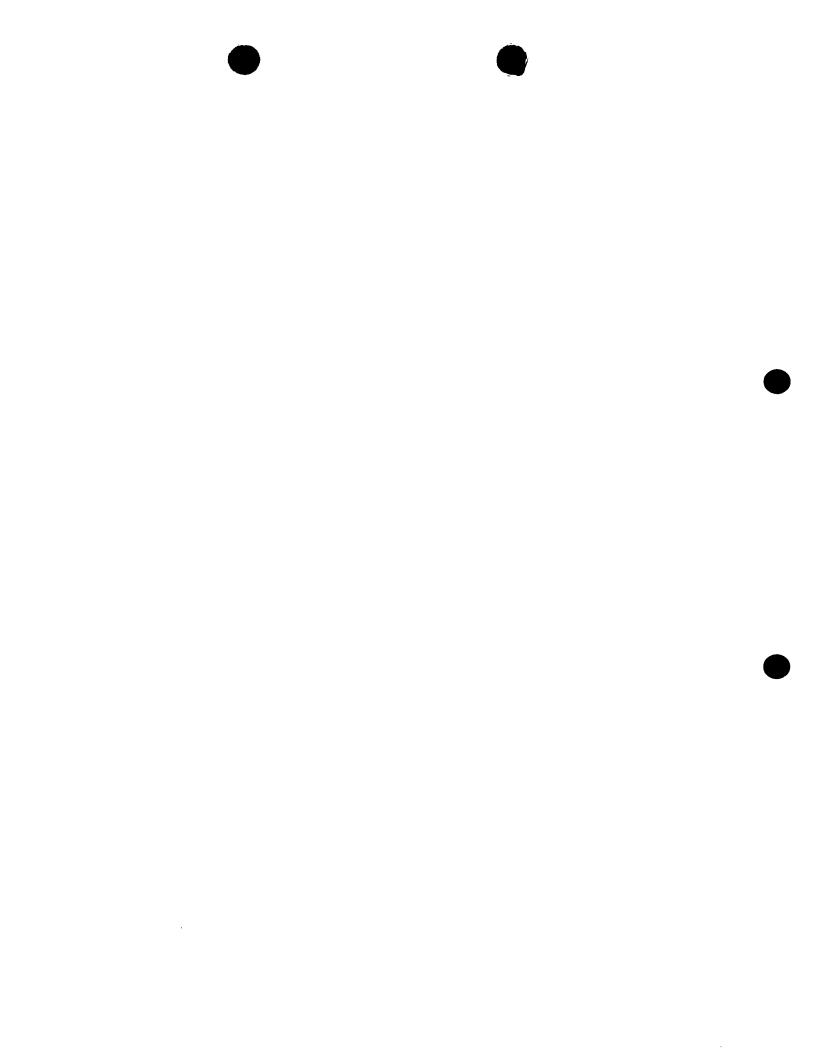
ten organischen Lösungsmittel in Frage, wobei Ether wie beispielsweise Dimethoxyethan besonders bevorzugt sind. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +90°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren G werden Verbindungen der Formel (I) dadurch erhalten, dass Verbindungen der Formel (XIII), welche eine Abgangsgruppe E enthalten, mit Verbindungen der Formel (VIII) gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren D umsetzt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XIV) anschließend hydriert.

Der erste Schritt des Verfahrens G verläuft somit analog zum Verfahren D, wobei anstatt der Verbindungen der Formel (IX) hier Verbindungen der Formel (XIII) mit den Alkoholen oder Thiolen der Formel (XIII) umgesetzt werden. Man erhält so die ungesättigten Verbindungen der Formel (XIV), die durch herkömmliche Hydrierungsverfahren in die Verbindungen der Formel (I) überführt werden können.

Erfindungsgemäß bevorzugt ist die Hydrierung der Verbindungen der Formel (XIV) mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie beispielsweise Pd-Kohle oder PtO.

Das Verfahren G kann in einem der vorstehend genannten organischen Lösungsmittel durchgeführt werden. Bevorzugt ist hierbei Essigsäureethylester. Die Reaktion kann im allgemeinen in einem Temperaturbereich von –20°C bis +90°C, vorzugsweise von 0°C bis +90°C ausgeführt werden. Die Reaktion kann bei Normaldruck, erhöhtem oder verringertem Druck ausgeführt werden (beispielsweise in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen wird die Reaktion bei Normaldruck ausgeführt.



Die Amine der Formeln II, IV und VI sind neu und ebenfalls Gegenstand der Erfindung.

- 55 -

Die neuen Verbindungen der Formel II, IV und VI können in allgemein bekannter Weise nach folgenden Methoden erhalten werden:

a) durch Umsetzung von Aminen der Formeln (XV), (XVI) und (XVII)

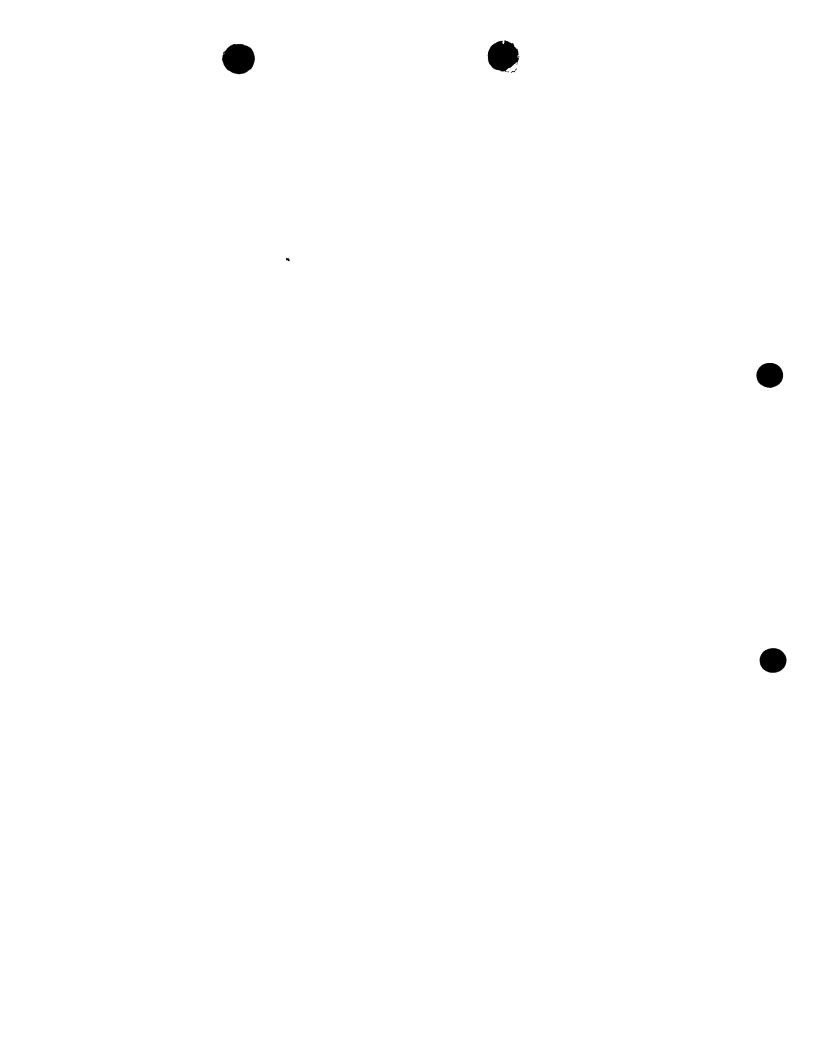
$$(R^3)_m$$
 Q
 V
 Q
 V
 $A-R^2$
 (XVI)
 $A-R^2$
 $(XVII)$

wobei die Reste R¹, R², R³, m, V, Q, U, W, X, Y und A die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben;

mit Carbonylverbindungen der Formeln (XVIII), (XIX), (XX)

$$\begin{array}{c}
O \\
T
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
A - R^2
\end{array}$$
(XVIII)



$$(\mathbb{R}^3)_{\mathfrak{m}}$$
 $Wa \longrightarrow T$ (XIX)

$$\begin{array}{ccc}
T \\
Xa-R^1
\end{array} (XX)$$

wobei

Ua, Wa und Xa die Bedeutung von U, W und X haben, jedoch um eine

Kohlenstoffeinheit verkürzt sind, und

T Wasserstoff oder eine C₁-C₄-Alkylfunktion darstellt,

die auch mit Ua oder Xa zu einem Cyclus verbunden

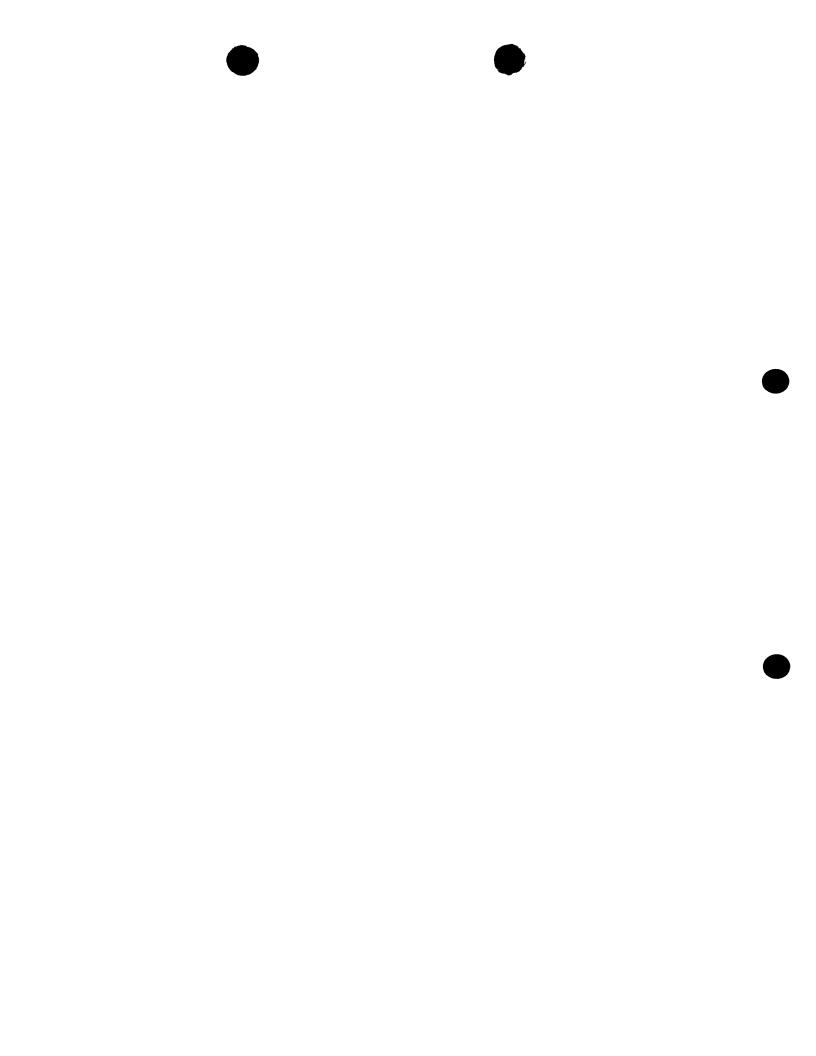
sein kann,

und die anderen Reste wie vorstehend definiert sind,

zunächst zu einer Schiffschen Base umsetzt und diese dann mit gängigen Reduktionsmitteln, wie z.B. NaBH₄, H₂/Pd/C usw. reduziert oder direkt unter den Bedingungen einer reduktiven Alkylierung in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie z.B. H₂/Pd/C, NaCNBH₃, NaH(OAc)₃ umsetzt (vgl. Patai, Ed., The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond, S. 276-293 und die dort zitierte Literatur);

b) durch Umsetzung von Aminen der Formeln (XV), (XVI) und (XVII) mit Verbindungen der Formeln (III), (V), (VII) (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 411 bzw. die dort zitierte Literatur).

Amine der Formel (IIa) bzw. Verbindungen der Formel (VIII),

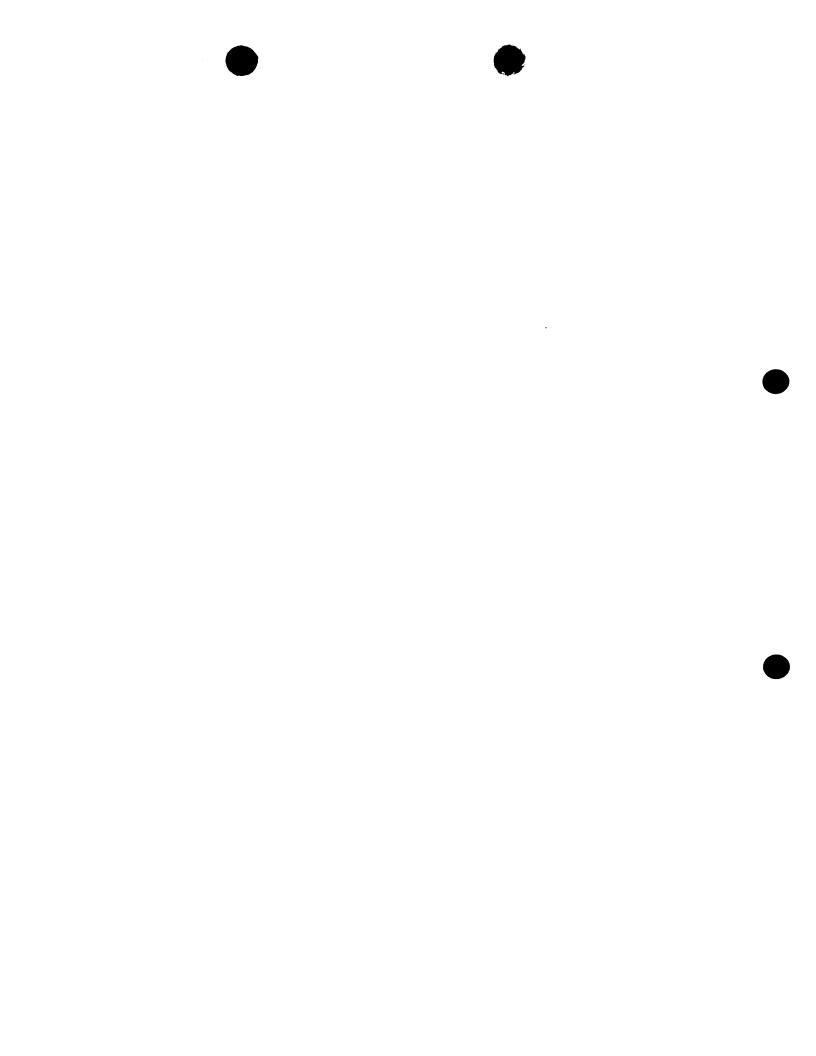


$$(R^3)_m$$
 W H Va $A-R^2$ (IIa)

$$(R^3)_m$$
 $W - N - X - R^1$ $U - A - R^2$ (VIII)

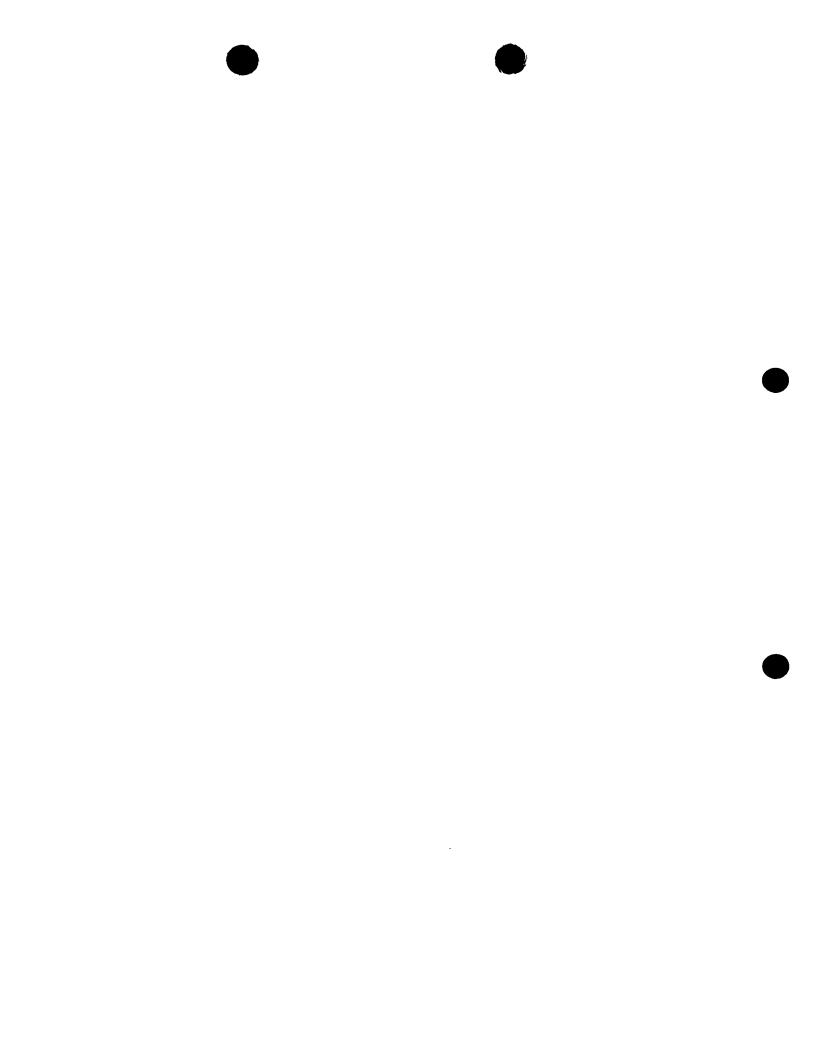
wobei Va für O oder S steht,

können in allgemein bekannter Weise nach folgendem Reaktionsschema erhalten werden:



In obigem Schema steht PGo für eine gängige Phenol-, bzw. Thiophenolschutz-gruppe, wie z.B. CH₃, CH₂Ph, CH₂CH=CH₂, CH₂OCH₃, CH₂OCH₂SiMe₃, SiMe₃, PGn für eine Aminschutzgruppe, wie z.B. tBuOCO, T für Wasserstoff oder eine C₁-C₄-Alkylfunktion, die auch mit Ua zu einem Cyclus verbunden sein kann, und Ua hat die Bedeutung von U, ist jedoch um eine CH2-Gruppe verkürzt. Die anderen Reste sind wie vorstehend definiert.

(IIb) erhält man beispielsweise, indem man zunächst (XVa) mit (XVIII) zu einer Schiffschen Base umsetzt und diese dann mit gängigen Reduktionsmitteln, wie z.B.



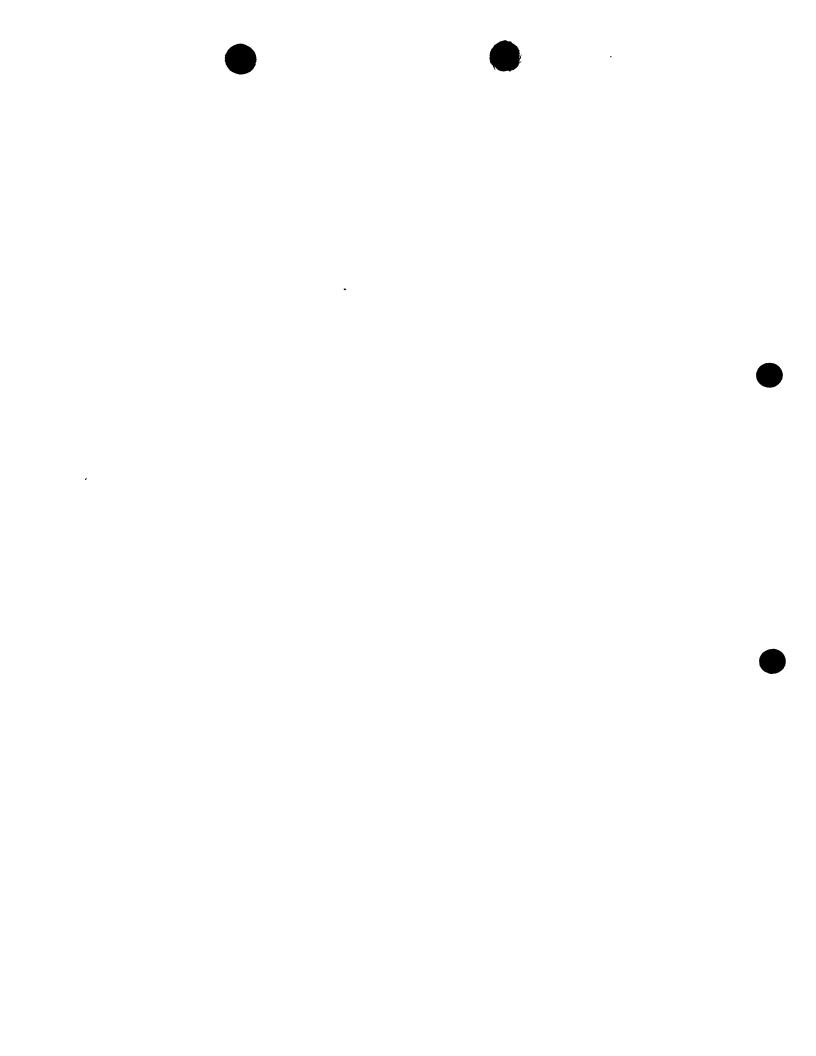
NaBH₄, H₂/Pd/C usw. reduziert oder direkt unter den Bedingungen einer reduktiven Alkylierung in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie z.B. H₂/Pd/C, NaCNBH₃ oder NaH(OAc)₃ umsetzt. Die Verbindung (IIb) kann durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel (III) in Gegenwart einer Base in eine Verbindung der Formel (XXI) überführt werden (vgl. Verfahren A).

- 59 -

Eine O- bzw. S-Schutzgruppe in (IIb) oder (XXI) kann mit einem geeigneten Reagenz abgespalten werden (vgl. hierzu T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991). Steht beispielsweise in Formel (IIb) oder (XXI) –Va-PGo für –O-CH₃, so lässt sich die Methylgruppe unter Bildung des Phenols durch Bortribromid in Methylenchlorid bei –70 bis 20°C, durch Trimethylsilyliodid in Chloroform bei 25-50°C oder durch Natriumethylthiolat in DMF bei 150°C abspalten.

Eine Verbindung der Formel (XXIII) lässt sich aus der so erhaltenen Verbindung der Formel (IIc) durch Schützen der Aminofunktion (vgl. hierzu T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991) und anschließende Umsetzung der so erhaltenen amingeschützten Verbindung der Formel (XXII) mit einer Verbindung der Formel (IX) erhalten (vgl. Verfahren D).

Eine N-Schutzgruppe wie in (XXII) kann nach gängigen Methoden eingeführt und wieder entfernt werden (vgl. hierzu T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, second edition, New York, 1991). Steht in Formel (XXII) PGn beispielsweise für tBuOCO, so lässt sich die Schutzgruppe durch Reaktion des Amins mit Pyrrokohlensäure-tert. butylester in polaren oder unpolaren Lösungsmitteln bei 0°C bis 25 °C einführen. Die Abspaltung der Schutzgruppe zu (IIa) kann mit zahlreichen Säuren, wie z.B. HCl, H₂SO₄ oder CF₃COOH bei 0° bis 25 °C durchgeführt werden (vgl. oben zitierte Literatur).



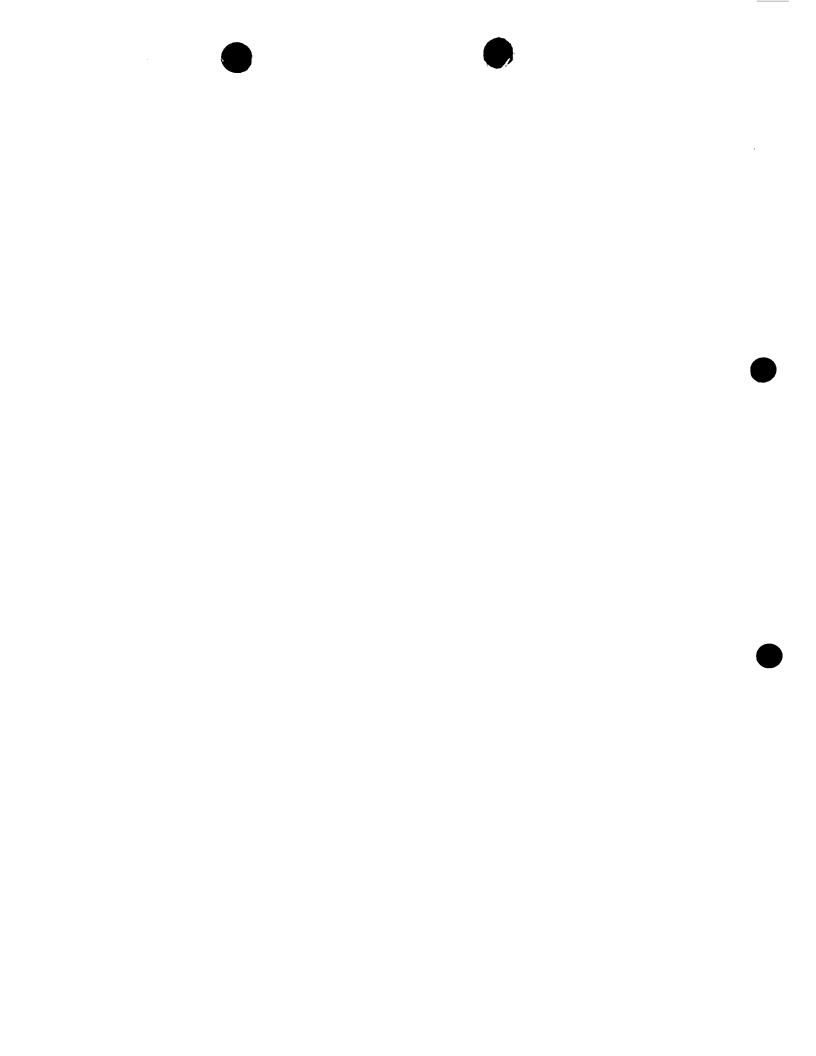
Substanzen der Formeln (III) sind komerziell erhältlich, literaturbekannt oder können nach literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Chem. Soc. 1958, 3065).

Substanzen der Formeln (V) sind literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Med. Chem. 1989, 32, 1757; Indian J. Chem. Sect. B 1985, 24, 1015; Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 1973, 92, 1281; Terahedron Lett. 1986, 37, 4327).

Substanzen der Formel (VII) sind komerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Org. Chem. 1959, 24, 1952; Collect Czech. Chem. Commun 1974, 39, 3527; Helv. Chim. Acta 1975, 58, 682; Liebigs Ann. Chem. 1981, 623).

Substanzen der Formel (IX) sind komerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. prakt. Chem. 1960, 341; Farmaco Ed. Sci. 1956, 378; Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1984, 19, 205; Bull. Soc. Chim. Fr. 1951, 97. Liebigs Ann. Chem. 1954, 586, 52; EP-A-0 334 137). Insbesondere können 4-Chlormethylbiphenylverbindungen, die einen weiteren Substituenten in 4'-Position tragen, durch Kupplung von 4-(B(OH)₂-Ph-CHO mit den entsprechenden in 4-Position substituierten Bromphenylverbindungen in Gegenwart von Palladium-Katalysatoren wie beispielsweise Pd(PPh₃)₄ oder PdCl₂(PPh₃)₂ und Natriumcarbonat zu den entsprechenden Biphenylverbindungen und anschließende Reduktion zum Alkohol mit NaBH₄ und Überführung in das entsprechende Chlorid mit z.B. SOCl₂ hergestellt werden.

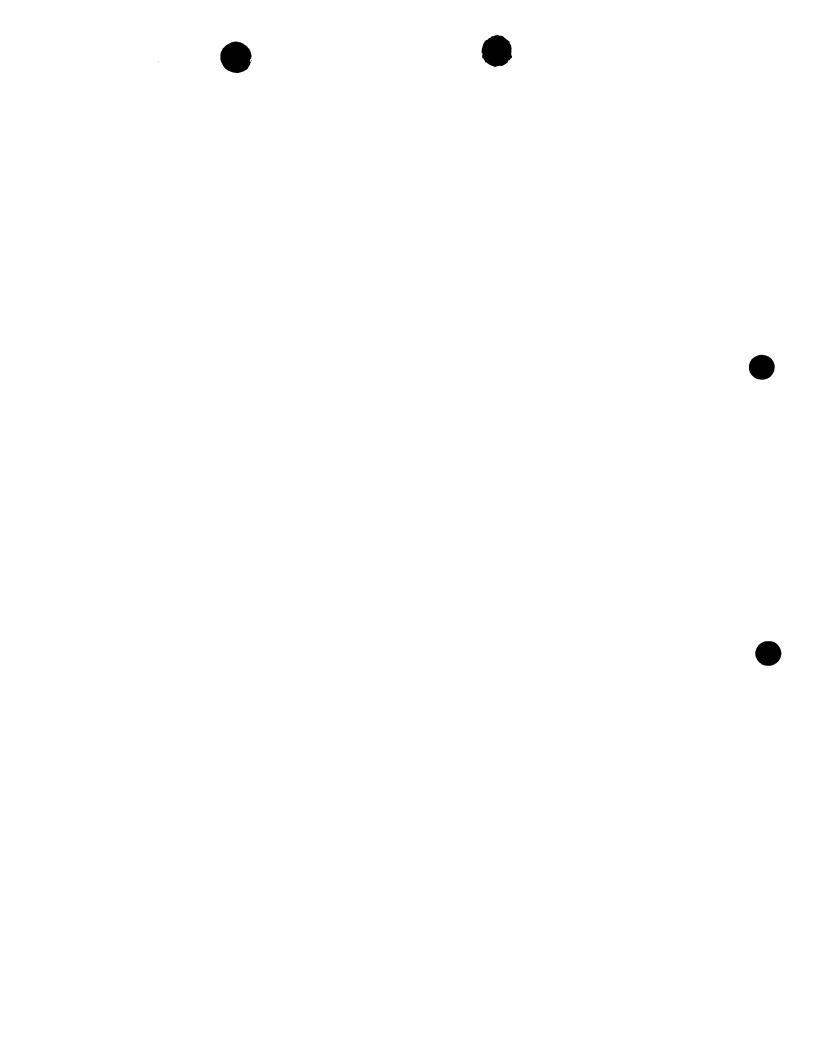
Steht in den Formeln (III), (V), (VII) und (IX) E für Halogen, können die Verbindungen auch nach allgemein bekannten Verfahren, z.B. durch Umsetzung eines Alkohols mit einem Chlorierungsreagenz, wie z.B. Thionylchlorid oder Sulfurylchlorid hergestellt werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 1274 bzw. die dort zitierte Literatur).



Amine der Formel (XV) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. Tetrahedron 1997, 53, 2075; J. Med. Chem. 1984, 27, 1321; WO97/29079; J. Org. Chem. 1982, 47, 5396). Beispielsweise können diese Verbindungen aus den entsprechenden Halogenidverbindungen und insbesondere Chloridverbindungen, bei denen anstatt der Reste W-NH2 der Verbindungen der Formel (XV) eine Gruppe W'-Hal steht, wobei W' einen um ein C-Atom verkürzten Rest W darstellt, durch Substitution des Halogenidrestes durch eine Cyanogruppe unter Erhalt der entsprechenden Nitrilverbindungen und Reduktion der Nitrilgruppe oder durch Umsetzung entsprechender Aldehydverbindungen, bei denen anstatt der Reste W-NH2 der Verbindungen der Formel (XV) eine Gruppe W'-CHO steht, wobei W' einen um ein C-Atom verkürzten Rest W darstellt, mit Nitromethan und anschließender Reduktion erhalten werden.

Amine der Formel (XVI) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 6801; Chem. Lett. 1984, 1733; J. Med. Chem. 1998, 41, 5219; DE-2059922).

Amine der Formel (XVII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Org. Chem. 1968, 33, 1581; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1973, 46, 968; J. Am. Chem. Soc. 1958, 80, 1510; J. Org. Chem. 1961, 26, 2507; Synth. Commun. 1989, 19, 1787). Amine der Formeln (XV), (XVI) und (XVII) können auch nach allgemein bekannten Verfahren, z.B. durch die Reduktion eines entsprechenden Nitrils, die Umsetzung eines entsprechenden Halogenids mit Phtalimid und nachfolgender Umsetzung mit Hydrazin oder die Umlagerung von Acylaziden in Gegenwart von Wasser hergestellt werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 1276 bzw. die dort zitierte Literatur).



Carbonylverbindungen der Formel (XVIII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. J. Med. Chem. 1989, 32, 1277; Chem. Ber. 1938, 71, 335; Bull. Soc. Chim. Fr. 1996, 123, 679).

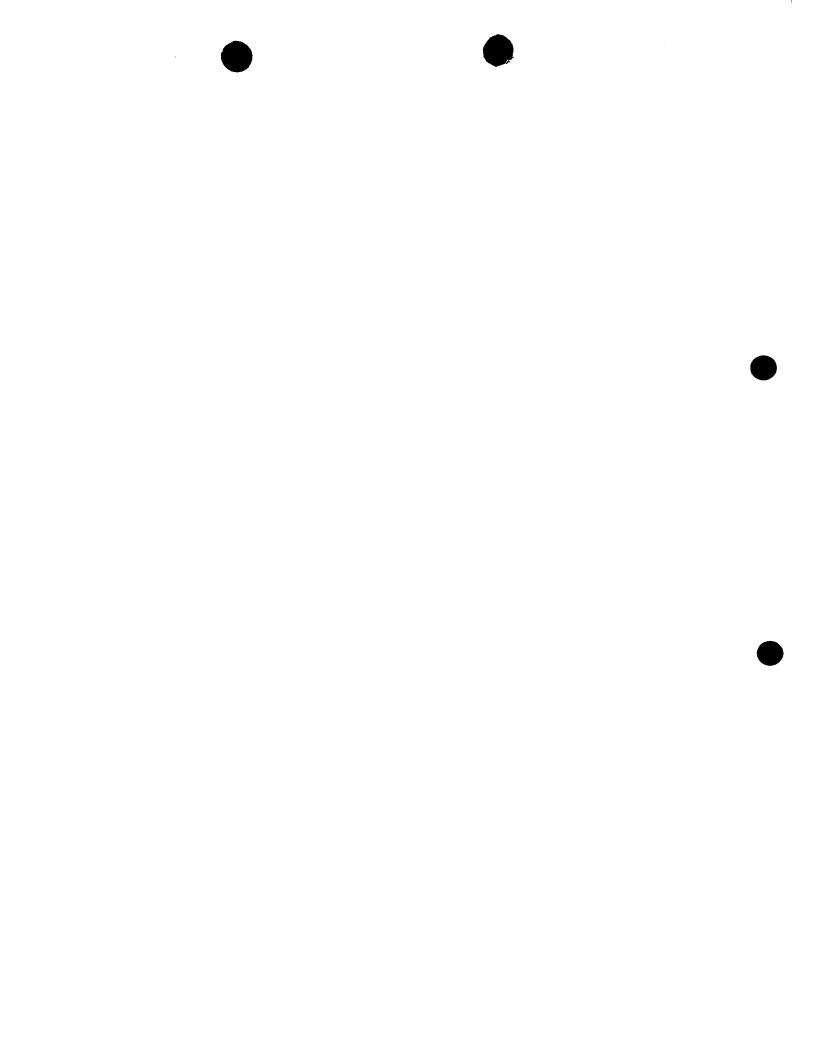
Carbonylverbindungen der Formel (XIX) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden, (vgl. z.B. WO96/11902; DE-2209128; Synthesis 1995, 1135; Bull. Chem. Soc. Jpn. 1985, 58, 2192).

Carbonylverbindungen der Formel (XX) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. Synthesis 1983, 942; J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 8158).

Carbonylverbindungen der Formeln (XVIII), (XIX) und (XX) können auch nach allgemein bekannten Verfahren, z.B. durch Oxidation von Alkoholen, die Reduktion von Säurechloriden, oder die Reduktion von Nitrilen hergestellt werden (vgl. z.B. J. March, Advanced Organic Chemistry, fourth Edition, Wiley, 1992, Seite 1270 bzw. die dort zitierte Literatur).

Verbindungen der Formel (XII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B. für aromatische Boronsäuren: J.Chem.Soc.C 1966, 566. J.Org.Chem., 38, 1973, 4016; oder für Tributylzinnverbindungen: Tetrahedron Lett. 31, 1990, 1347).

Verbindungen der Formel (XIII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt, oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren synthetisiert werden (vgl. z.B J. Chem. Soc. Chem. Commun., 17, 1994, 1919).



Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), führen zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatcyclase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transistorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, fibrotischen Erkrankungen wie Leberfibrose oder Lungenfibrose, asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion und Inkontinenz sowie zur Behandlung von Glaucoma eingesetzt werden.

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungsund Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und



Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genussund Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich die Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

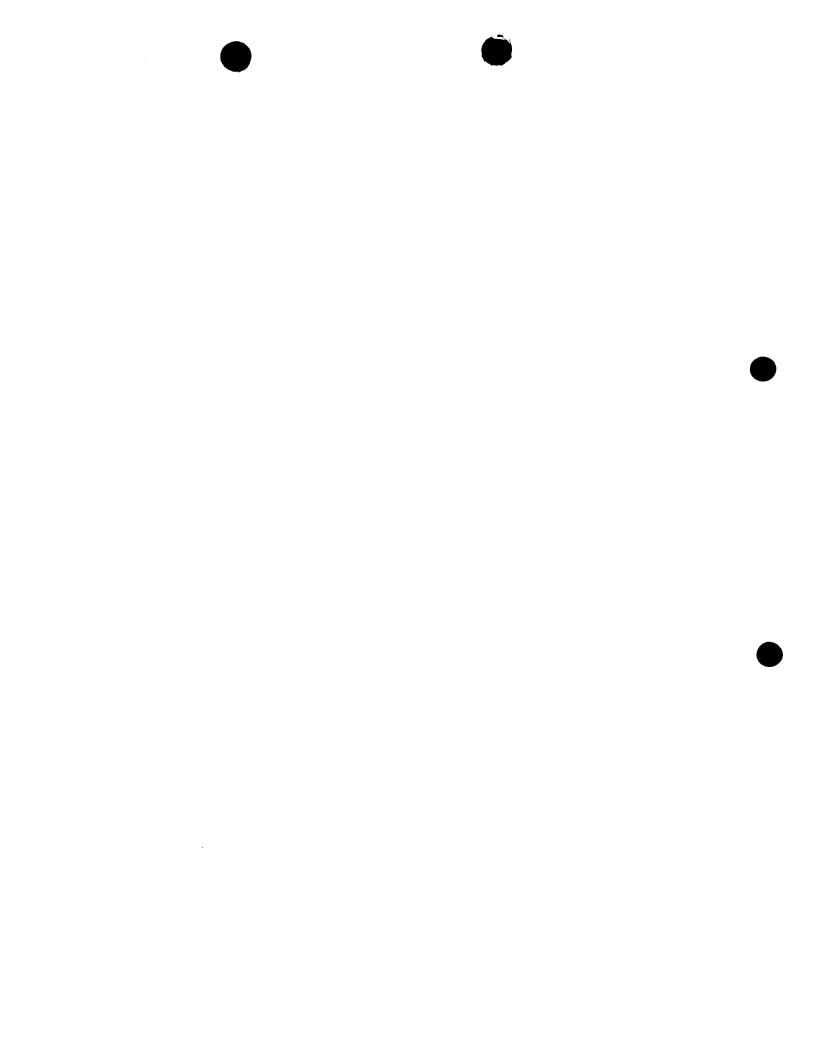
Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des SchädelHirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die
Verbindungen der allgemeinen Formel (I), zur Bekämpfung von Schmerzzuständen
eingesetzt werden.

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel eingesetzt werden.

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Kaninchen werden durch intravenöse Injektion von Thiopental-Natrium narkotisiert bzw. getötet (ca. 50 mg/kg,) und entblutet. Die Arteria Saphena wird entnommen und in 3 mm breite Ringe geteilt. Die Ringe werden einzeln auf je einem triangelförmigen, am Ende offenen Häkchenpaar aus 0,3 mm starkem Spezialdraht (Remanium®) montiert. Jeder Ring wird unter Vorspannung in 5 ml Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; CaCl₂ x 2 H₂O: 1; MgSO₄ x 7 H₂O: 1,4; KH₂PO₄: 1,2; NaHCO₃: 25; Glucose: 10; Rinderserumalbumin: 0,001%. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfasst, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert, sowie parallel auf Linienschreibern registriert. Kontraktionen werden durch Zugabe von Phenylephrin induziert.

Nach mehreren (allgemein 4) Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in steigender Dosierung zugesetzt und die Höhe der unter

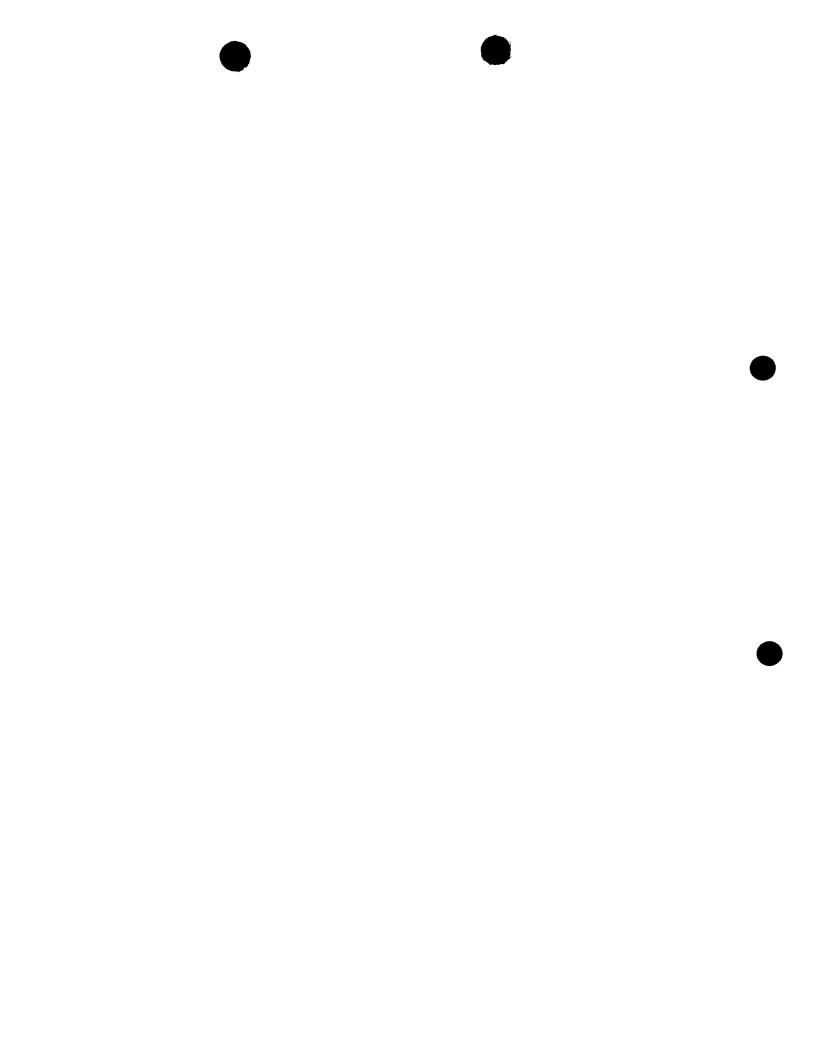


dem Einfluss der Testsubstanz erzielten Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die in der Vorkontrolle erreichte Kontraktion auf 50% zu reduzieren (IC50). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl. Der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1%.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 gezeigt:

Tabelle 1: Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Beispiel	IC ₅₀ (nM)		
8	0,4		
28	2,8		
30	17		
32	6,5		
33	0,5		
37	830		
56	73		
70	0,2		
72	29		
76	29		
86	0,4		
87	0,5		
88	0,4		
98	3,4		
102	0,2		
103	3,9		
186	0,90		



Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) in vitro

- 66 -

Die Untersuchungen zur Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) und die erfindungsgemäßen Verbindungen mit und ohne Natriumnitroprussid sowie mit und ohne den Häm-abhängigen sGC-Inhibitor 1*H*-1,2,4-Oxadiazol-(4,3a)-chinoxalin-1-on (ODQ) wurden nach der in folgender Literaturstelle im Detail beschriebenen Methode durchgeführt: M. Hoenicka, E.M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer und J.-P. Stasch: Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide. J. Mol. Med. 77 (1999): 14-23.

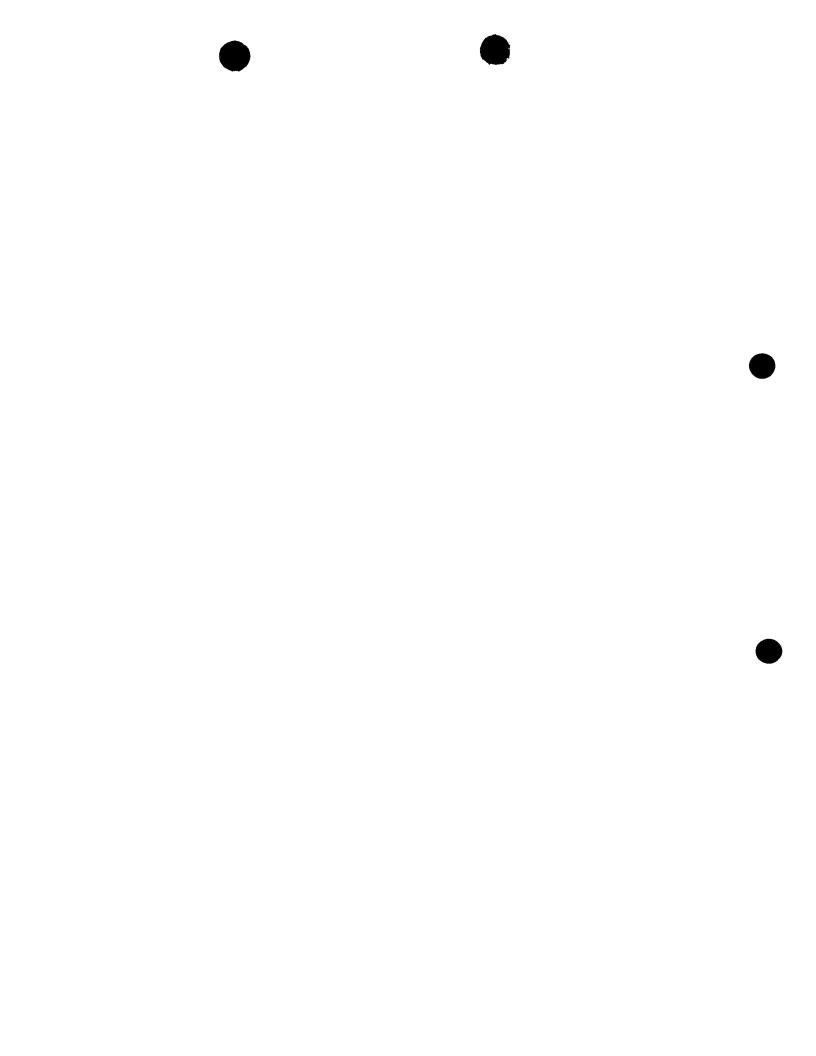
Die Häm-freie Guanylatcyclase wurde durch Zugabe von Tween 20 zum Probenpuffer (0,5% in der Endkonzentration) erhalten.

Die Aktivierung der sGC durch eine Prüfsubstanz wird als n-fache Stimulation der Basalaktivität angegeben.

Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt:

Tabelle 2: Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) in vitro

	Stimulat	Stimulation (n-fach)					
Bsp. 87	Häm-hal	tige sGC	Häm-freie sGC				
Konzentration	Basal	+ SNP	+ ODQ	Basal	+ ODQ		
(μΜ)		(0.1 µM)	(10 µM)		(10 µM)		
0	1	15	1	1	1		
0.1	15	41	132	353	361		
1.0	18	47	115	491	457		
10	24	60	181	529	477		



Aus Tabelle 2 ist ersichtlich, dass eine Stimulation sowohl des Häm-haltigen als auch des Häm-freien Enzyms erreicht wird. Weiterhin zeigt eine Kombination aus sGC-Stimulator und Natriumnitroprussid (SNP), einem NO-Donor, keine synergistischen Effekt, d.h. die Wirkung von SNP wird nicht potenziert, wie dies bei über einem Häm-abhängigen Mechanismus wirkenden sGC-Stimulatoren zu erwarten wäre. Darüber hinaus wird die Wirkung des erfindungsgemäßen sGC-Stimulators durch den Häm-abhängigen Inhibitor der löslichen Guanylatcyclase ODQ nicht blockiert. Die Ergebnisse aus Tabelle 2 belegen somit den neuen Wirkmechanismus der erfindungsgemäßen Stimulatoren der löslichen Guanylatcyclase.

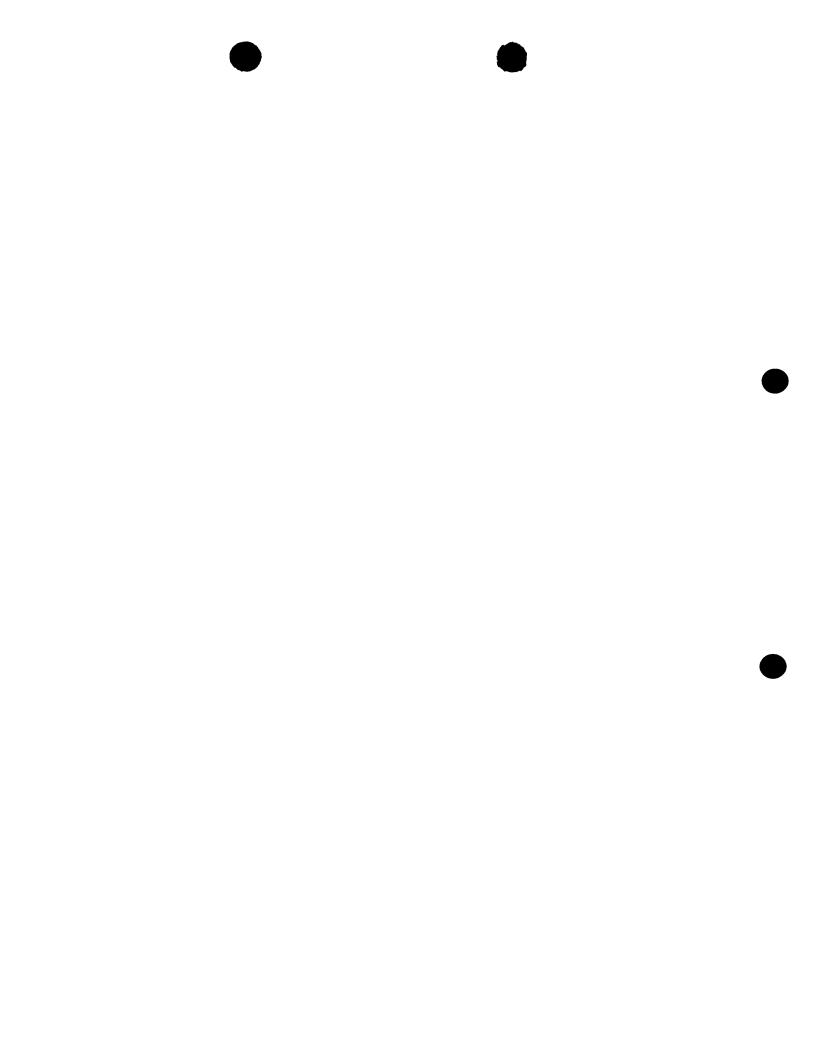
Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), enthält sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Wirkstoff können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen, insbesondere die Verbindungen der allgemeinen Formel (I), sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen, insbesondere den Verbindungen der allgemeinen Formel (I), auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

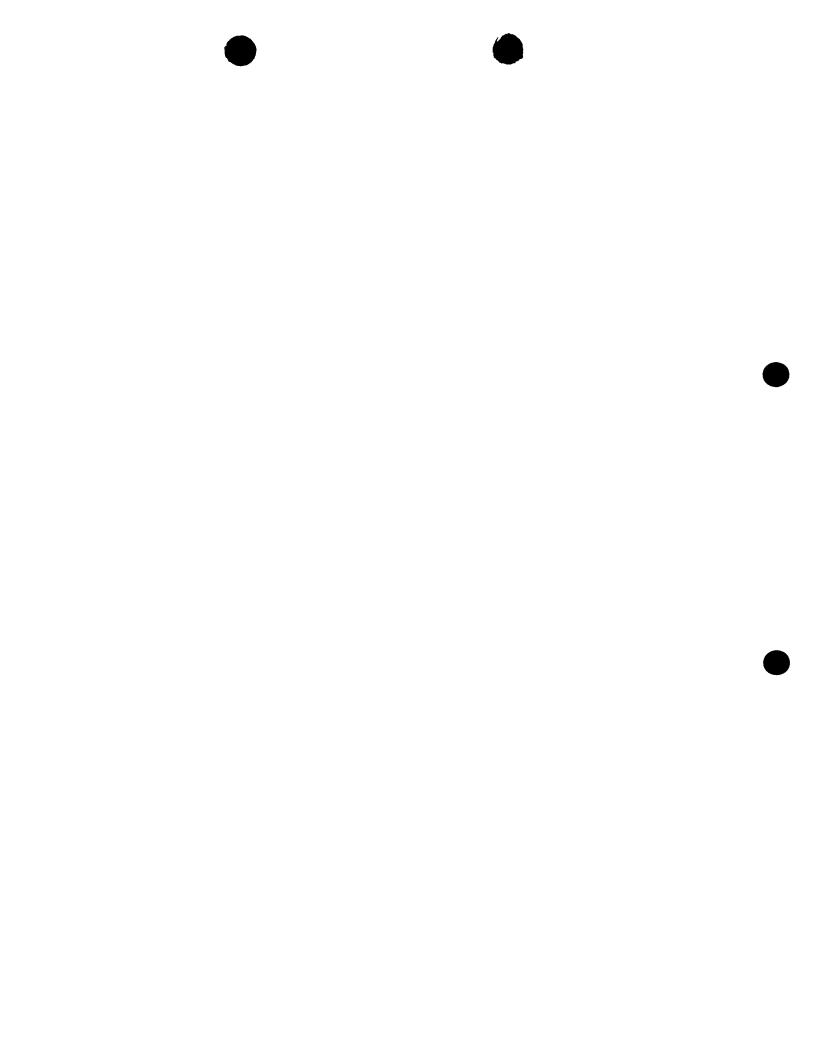
Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der



gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30mg/kg Körpergewicht.

Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand von nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen näher dargestellt. Soweit nicht anderweitig angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozente.

E'y



Beispiele

Abkürzungen:

RT: Raumtemperatur

EE: Essigsäureethylester

BABA: n-Butylacetat/n-Butanol/Eisessig/Phosphatpuffer pH 6

(50:9:25.15; org. Phase)

Laufmittel für die Dünnschichtchromatographie:

T1 E1: Toluol - Essigsäureethylester (1:1)

T1 EtOH1: Toluol – Methanol (1:1)

C1 E1: Cyclohexan – Essigsäureethylester (1:1)

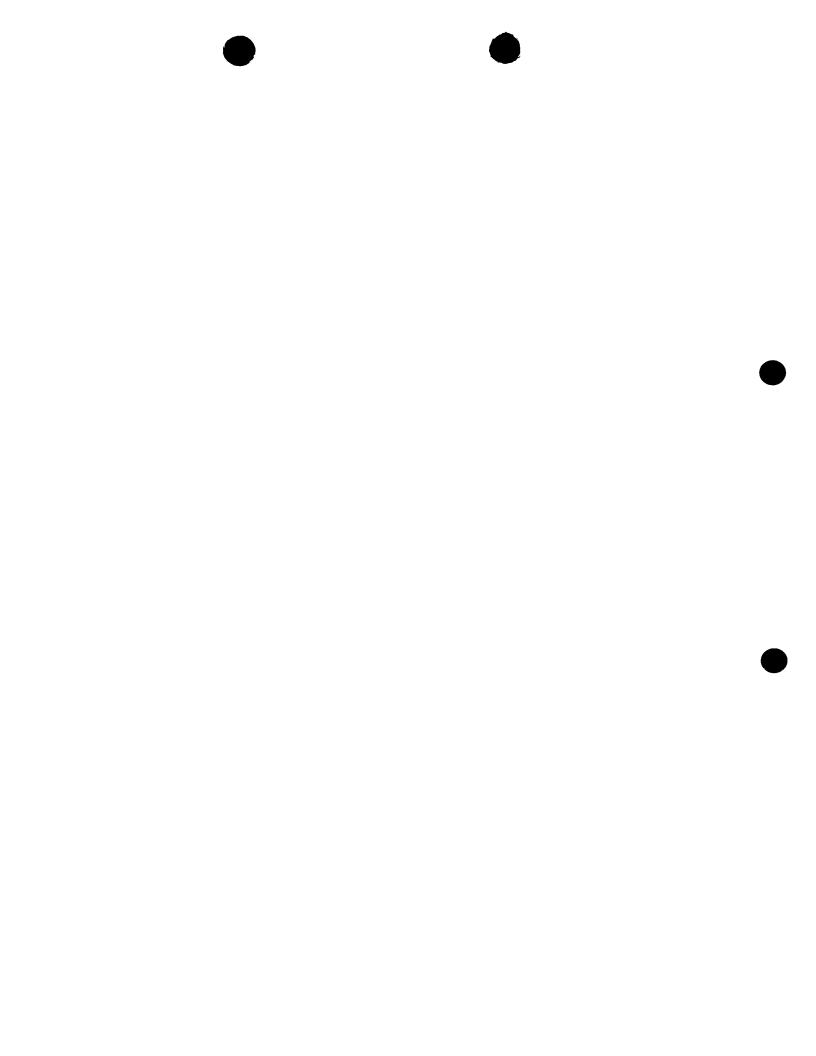
C1 E2: Cyclohexan – Essigsäureethylester (1:2)

Ausgangsverbindungen

Beispiele I-IV) Verbindungen der Formel VIII:

I.1. Methyl 4-{[(2-methoxyphenethyl)amino]methyl}benzoat

Eine Lösung von 9.23g (56.16 mmol) 2-Methoxyphenethylamin und 9.219 g (56.16 mmol) 4-Formylbenzoesäuremethylester in 35 ml Ethanol wird zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert,



wobei 17.5 g des Imins erhalten werden, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

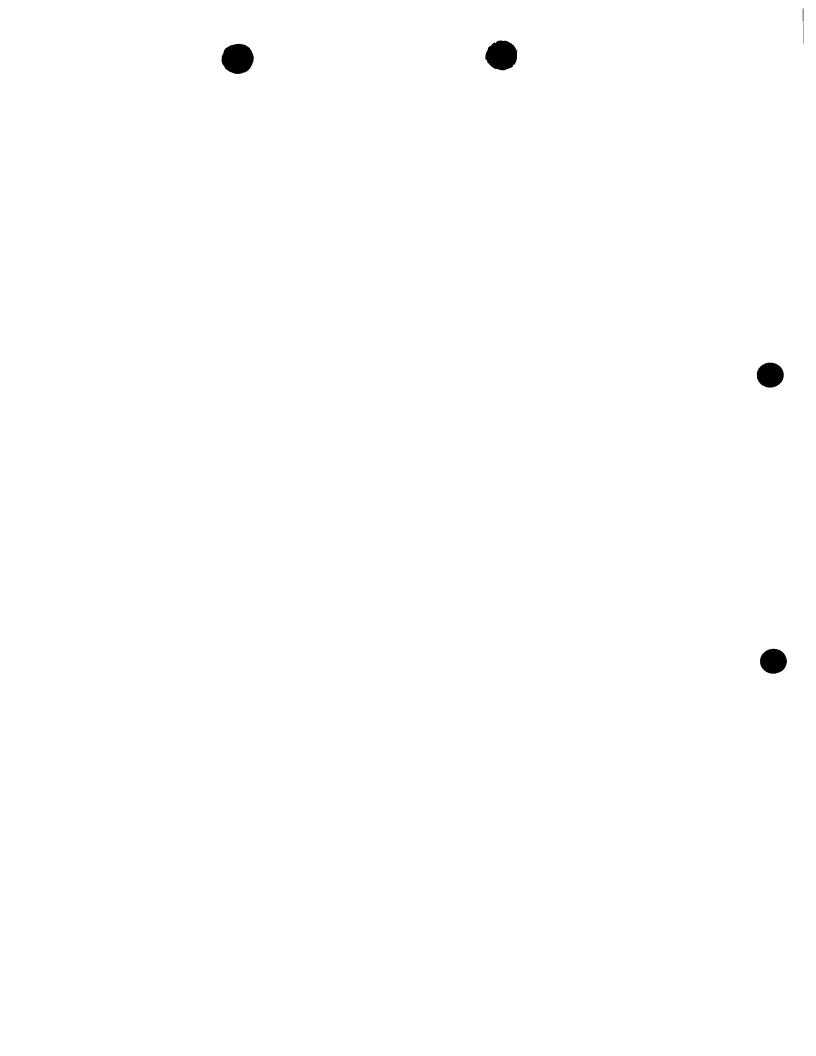
17.5g (58.85 mmol) des Imins werden in 200 ml Methanol gelöst und portionsweise mit 4.45 g (117.7 mmol) Natriumborhydrid versetzt. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch auf Wasser geschüttet, mit Ethylacetat extrahiert, die organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum verbleibt das Produkt als Öl.

Ausbeute: 16.04g (91 % der Theorie).

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 2.70 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.90 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (s, 2H).

I.2. Methyl 4-{[(5-ethoxy-5-oxopentyl)(2-methoxyphenethyl)amino]methyl}benzoat

15.0 g (50.0 mmol) Methyl 4-{[(2-methoxyphenethyl)amino]methyl}benzoat aus Bsp. I.1., 11.52 g (55.0 mmol) 5-Bromvaleriansäureethylester, und 6.37 g (106.0 mmol) Natriumcarbonat werden in 30 ml Acetonitril gelöst und 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum zum größten Teil abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt. Man extrahiert mehrfach mit Essigester, wäscht die organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung und entfernt nach Trocknen über Magnesiumsulfat das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Blitzchromatographie an Kieselgel (0.04-0.063 nm) mit Cyclohexan/Essigester 4/1 als Laufmittel gereinigt.



Ausbeute: 17.77 g (80.4% der Theorie)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.13 (t, 3H), 1.45 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.05 (q, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.40(d, 2H), 7.86 (d, 2H).

I. Methyl-4-{[(2-hydroxyphenethyl)(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}ben-zoat

Eine Lösung aus 3.00 g (7.02 mmol) Methyl 4-{[(5-ethoxy-5-oxopentyl)(2-methoxy-phenethyl)amino]methyl}benzoat aus Bsp. I.2 in 60 ml Methylenchlorid wird auf 0°C gekühlt und 23.16 ml (23.16 mmol) einer 1N Bortribromid-Lösung in Methylenchlorid zugetropft. Es wird eine Stunde bei 0°C nachgerührt. Nach Zusatz von 30 ml trockenem Methanol wird der Ansatz 1 Stunde auf 60°C erhitzt. Nach Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand in einer Mischung aus 57 ml Ethylacetat und 3 ml Methanol aufgenommen und mit zehn prozentiger Natriumcarbonatlösung alkalisch gestellt. Die wässrige Phase wird mit Ethylacetat/Methanol 9/1 mehrfach extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt durch Blitzchromatographie an Kieselgel (0.04-0.063 nm) mit Cyclohexan / Essigester 2/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 1.89 g (64.2 % der Theorie)

		ļ
		•

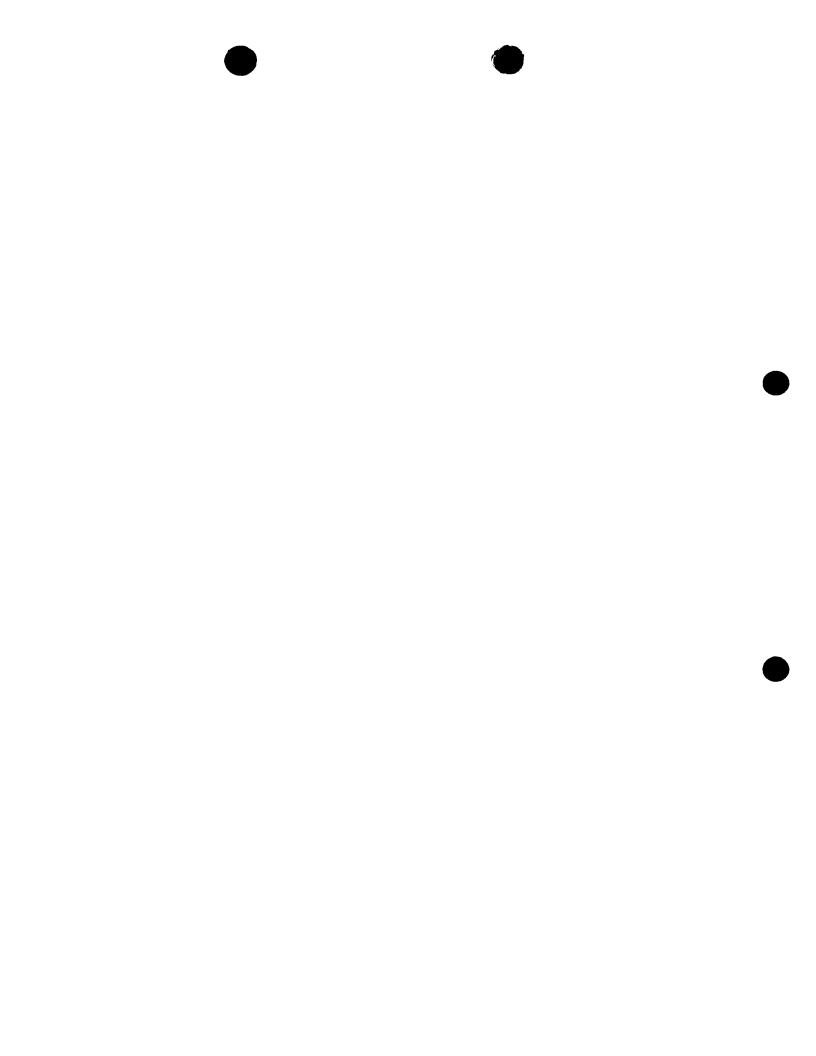
¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.46 (m, 4H), 2.23 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.01(m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.50 (s, 1H).

Auf gleiche Weise wurden erhalten:

II. Methyl 4-{[(5-ethoxy-5-oxopentyl)(2-hydroxybenzyl)amino]methyl}benzoat

Diese Verbindung kann ausgehend von 2-Methoxybenzylamin statt 2-Methoxyphenethylamin analog zu Beispiel I erhalten werden.

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.15 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.85 (s, 3H), 4.01 (q, 2H), 6.75 (t, 2H), 7.0-7.2 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.94 (d, 2H), 10.0 (br. s, 1H)



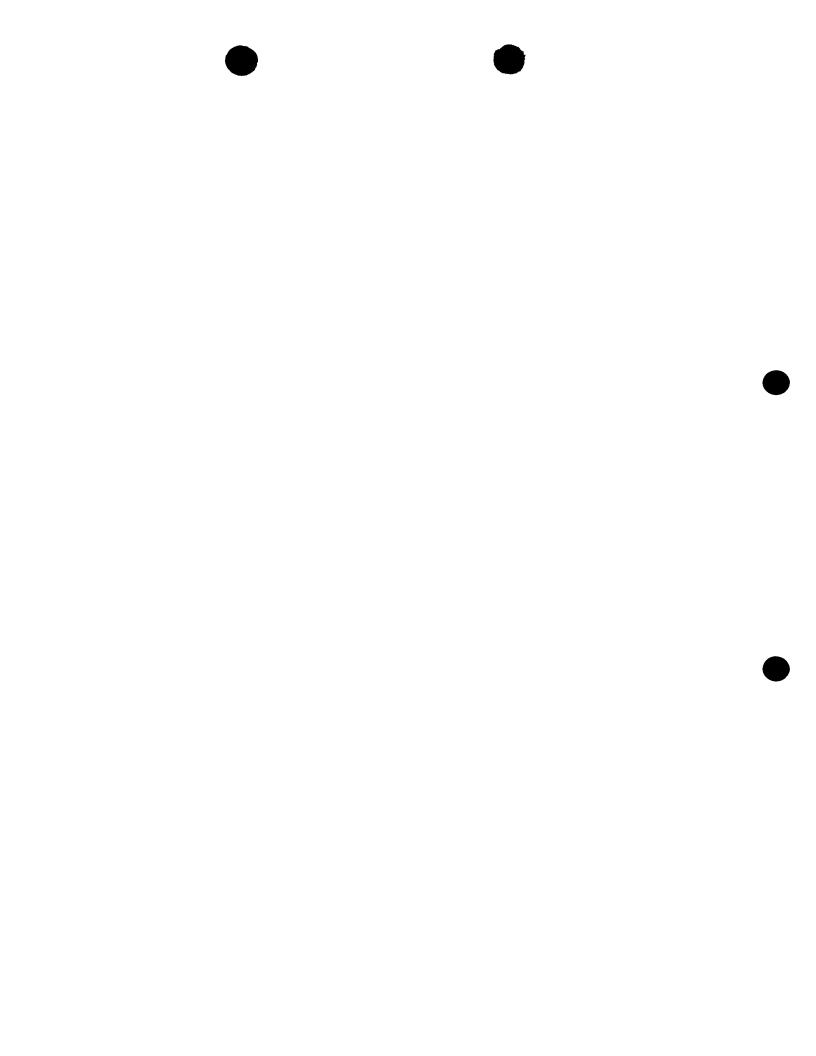
III. Methyl 4-{[(5-ethoxy-5-oxopentyl)(3-hydroxyphenethyl)amino]methyl}benzoat

Diese Verbindung kann ausgehend von 3-Methoxyphenethylamin statt 2-Methoxyphenethylamin analog zu Beispiel I erhalten werden.

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.46 (m, 4H), 2.23 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.01(m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 9.50 (s, 1H).

IV. Methyl 3-{[(5-ethoxy-5-oxopentyl)(2-hydroxyphenethyl)amino]methyl}benzoat

Diese Verbindung kann ausgehend von 3-Formylbenzoesäuremethylester statt 4-Formylbenzoesäuremethylester analog zu Beispiel I erhalten werden.



¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.48 (m, 4H), 2.21(t, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.70 (m, 2H), 7.0-7.7 (d, 8H), 9.50 (s, 1H).

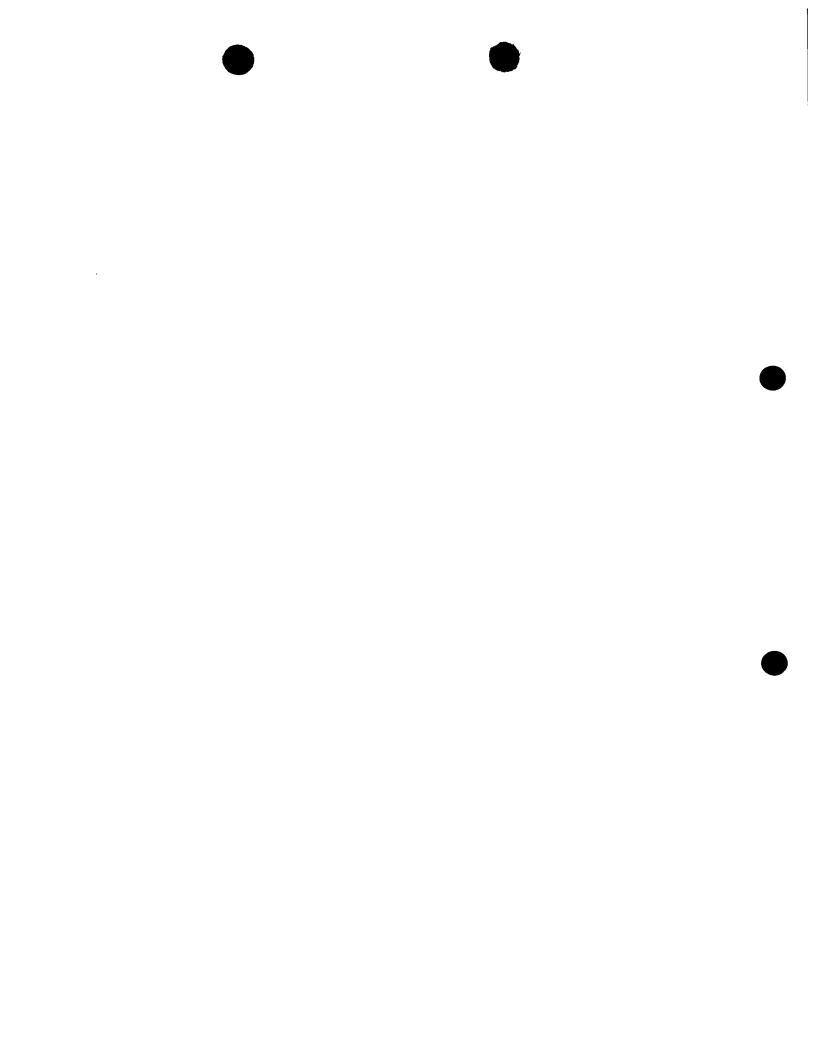
Beispiel V - VIII) Verbindungen der Formel II:

V.1. Methyl 4-{[(2-hydroxyphenethyl)amino]methyl}benzoat

Zu 16.03 g (53.561 mmol) Methyl 4-{[(2-methoxyphenethyl)amino]methyl}benzoat aus Bsp. I.1 in 100 ml Methylenchlorid werden bei 0°C 176.8 ml (176.8 mmol) einer 1N Bortribromid-Lösung in Methylenchlorid getropft. Nach einer Stunde Rühren bei 0°C werden 150 ml Methanol zugesetzt und die Lösung 4 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in einem Gemisch von 190 ml Essigester und 10 ml Methanol aufgenommen. Man stellt mit 10 prozentiger Natriumcarbonat Lösung basisch und extrahiert mit Ethylacetat/Methanol 9/1. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel ((0.04-0.063 nm) mit Methylenchlorid/Methanol 100/2 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 6.80 g (42.9 % der Theorie.)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 2.73 (s, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.7 (m, 2H), 7.0 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).



V.2. Methyl 4-{[(tert-butoxycarbonyl)(2-hydroxyphenethyl)amino]methyl}benzoat

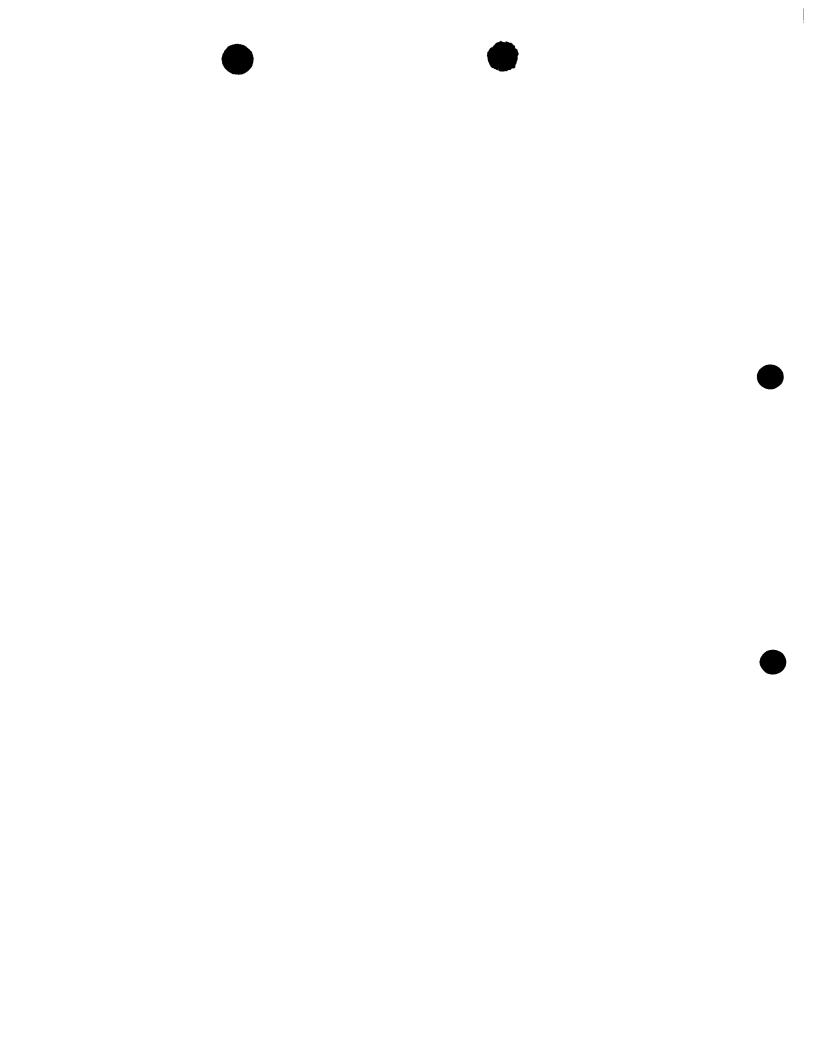
- 75 -

6.80 g (23.82 mmol) Methyl 4-{[(2-methoxyphenethyl)amino]methyl}benzoat aus Bsp. V.1. werden in 25 ml Methylenchlorid vorgelegt, und eine Lösung von 5.46 g (25.02 mmol) Pyrrokohlensäureester-tert.-butylester in 25 ml Methylenchlorid wird bei 0°C zugetropft. Nach 18 Stunden Rühren bei 22 °C wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Ausbeute: 9.56 g (99 % der Theorie)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.32 (s, 9H), 2.70 (t, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.42 (s, 2H), 6.6-6.8 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.92 (d, 2H).

<u>V.3.</u> <u>Methyl-4-[((tert-butoxycarbonyl){2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenethyl}amino)-</u> methyl]benzoat



1.78 g (4.63 mmol) Methyl 4-{[(tert-butoxycarbonyl)(2-hydroxyphenethyl)amino]-methyl}benzoat aus Bsp. V.2, 1.05 g (4.63 mmol) 5-Phenyl-1-brompentan und 0.77 g (5.55 mmol) Kaliumcarbonat werden in 15 ml Acetonitril 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Wasser gegeben, mit Ethylacetat extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum addestilliert. Man erhält einen Feststoff, der ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

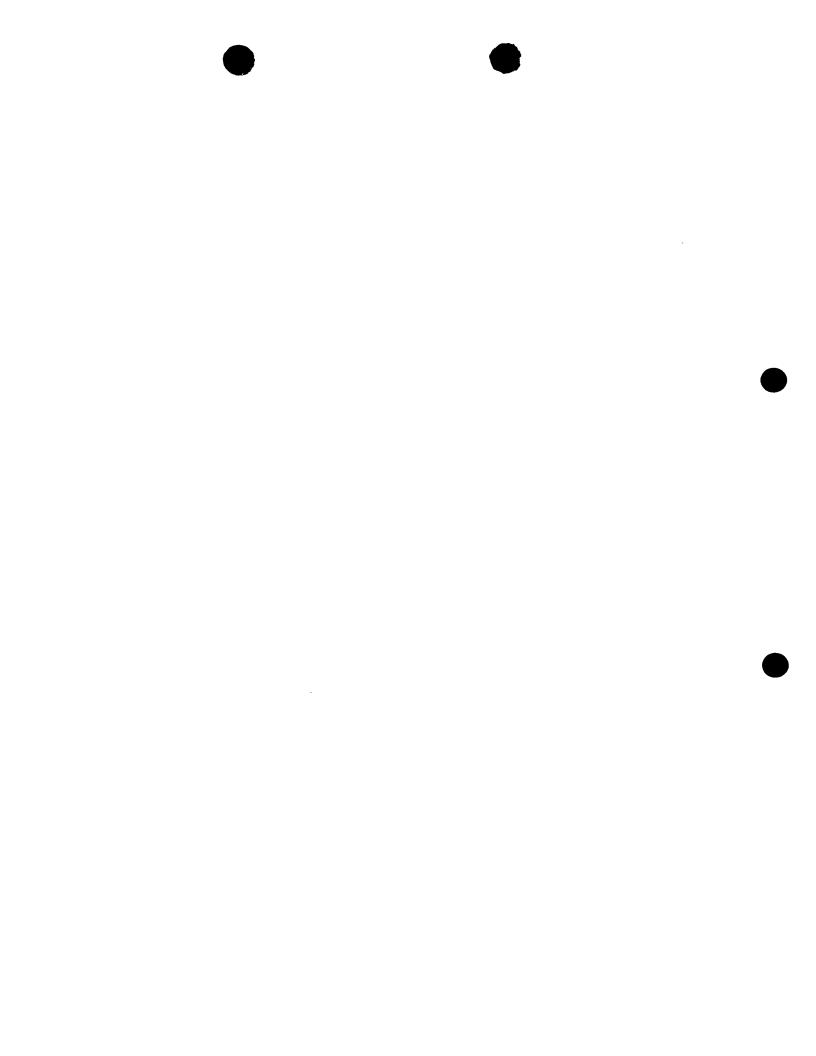
Ausbeute: 2.42 g (88.8 % der Theorie.)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.32 (s, 9H), 1.55 (m, 4H), 1.65(m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 4.40 (s, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 9H), 7.94 (d, 2H)

V. Methyl 4-[({2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]benzoat

2.42 g (4.54 mmol) Methyl 4-[((tert-butoxycarbonyl) {2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]benzoat aus Bsp. V.3 werden in ein Gemisch aus 4 ml Trifluoressigsäure und 12 ml Methylenchlorid eingetragen und 18 Stunden bei 22 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer vollständig abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und das Produkt mit Ethylacetat mehrfach extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit 2N Natronlauge gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 8.25 g (77 % der Theorie.)



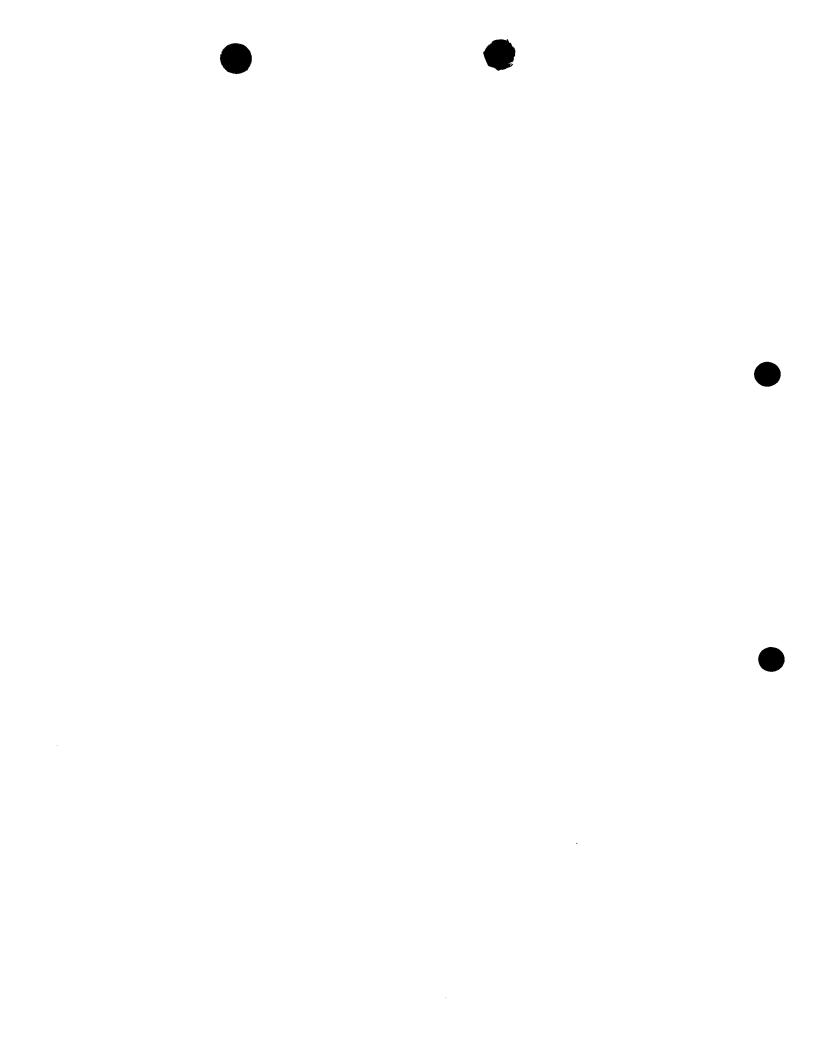
¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.40 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.90 (t, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.1-7.3 (m, 7H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)

Auf gleiche Weise wurden erhalten:

VI. Methyl 4-({[2-(heptyloxy)phenethyl]amino}methyl)benzoat

Diese Verbindung kann ausgehend von Heptylbromid statt 5-Phenyl-1-brompentan analog zu Beispiel V erhalten werden.

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ = 0.85 (t, 3H), 1.2-1.4 (m, 8H), 1.65 (m, 2H), 2.70 (s, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.91 (t, 2H), 6.7-6.9 (m, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.90 (d, 2H).



PCT/EP00/08469

VII. Methyl 4-({[2-([1,1'-biphenyl]-4-ylmethoxy)phenethyl]amino}methyl)benzoat

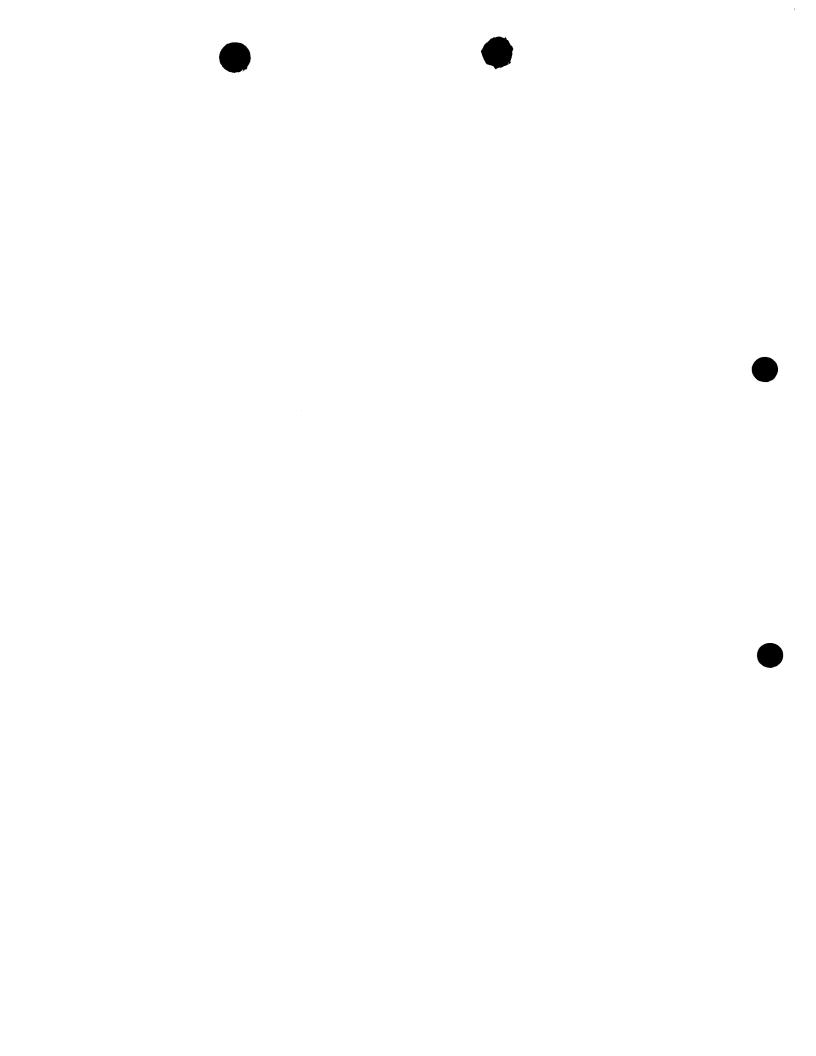
Diese Verbindung kann ausgehend von 4-Phenylbenzylbromid statt 5-Phenyl-1-brompentan analog zu Beispiel V erhalten werden.

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 2.75 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.7-7.6 (m, 15 H), 7.85 (d, 2H)

VIII. Methyl 4-[({2-[(4-bromobenzyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]benzoat

Diese Verbindung kann ausgehend von 4-Brombenzylbromid statt 5-Phenyl-1-brompentan analog zu Beispiel V erhalten werden.

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 2.75 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 6.7-7.6 (m, 10 H), 7.85 (d, 2H)



IX. Methyl 4-{[{2-[4-(ethoxycarbonyl)phenoxy]ethyl}(2-hydroxyphenethyl)amino]methyl benzoat

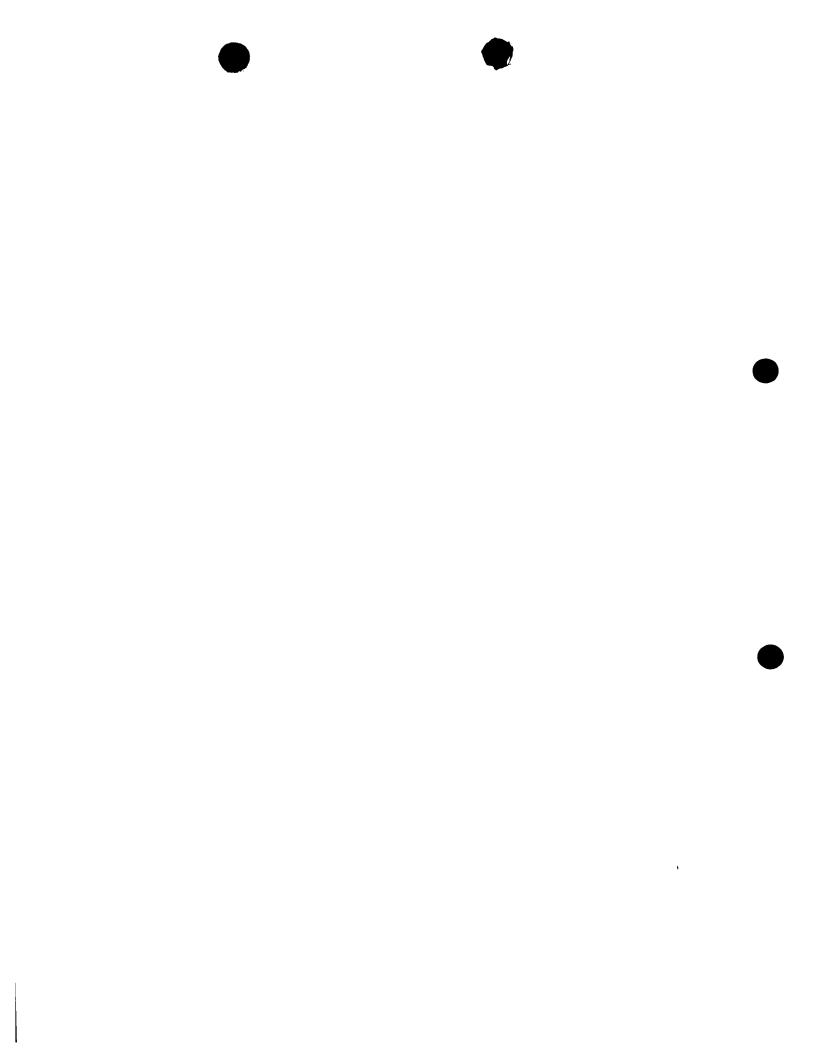
- 79 -

250 mg (0.88 mmol) Methyl-4-{[(2-hydroxyphenethyl)amino]methyl}benzoat aus Beispiel V.1., 311 mg (1.14 mmol) 4-(2-Bromoethoxy)benzoesäureethylester (Eastman Kodak CO, US-279082), und 250 mg (2.37 mmol) Natriumcarbonat werden in 3 ml Acetonitril gelöst und 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wird an Kieselgel (0.04-0.063 nm) mit Cyclohexan/Essigester 9/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 274 mg (65.5% der Theorie)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.13 (t, 3H), 2.80-3.05 (m, 6H), 3.80-4.35 (m, 9H), 6.70-8.00 (m, 12H), 11.40 (bs, 1H).

X: Methyl-4-({(5-ethoxy-5-oxopentyl)[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino}methyl)benzoat



Diese Verbindung wurde analog zu Bsp. IX hergestellt mit der Ausnahme, dass Bromvaleriansäureethylester statt 4-(2-Bromoethoxy)benzoesäureethylester als Alkylierungsmittel verwendet wurde.

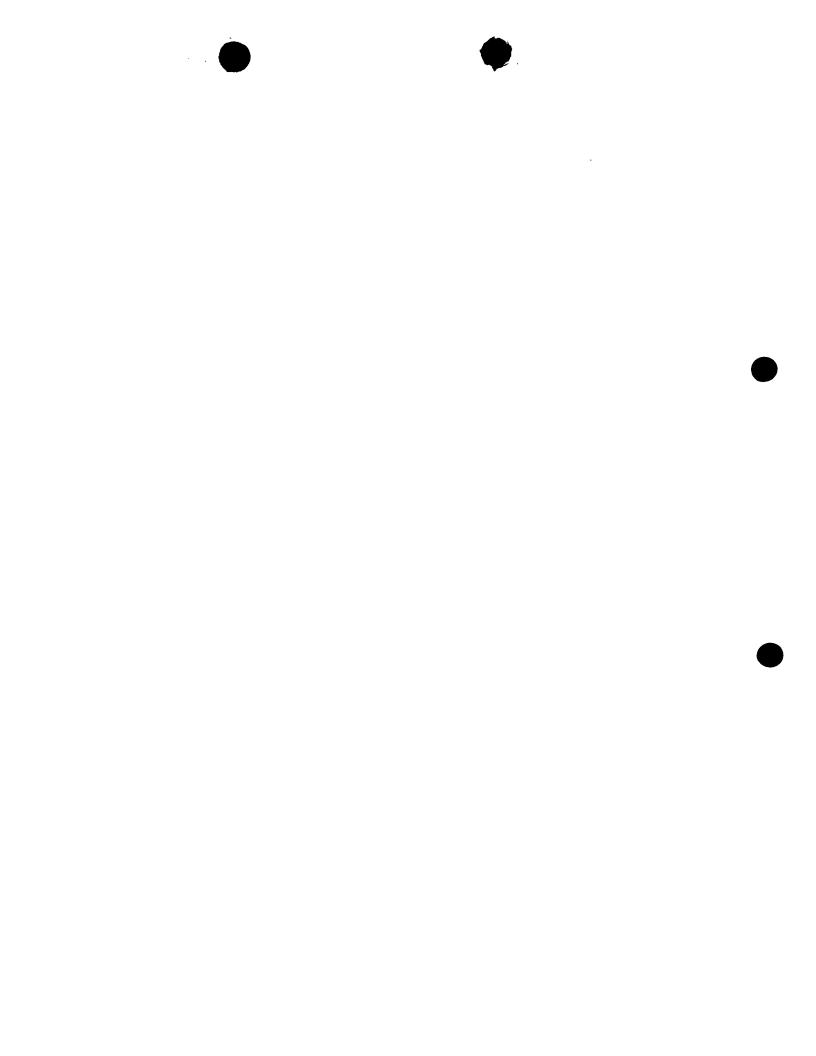
- 80 -

¹H-NMR (400 MHz, CDCl3): 1.20 (t, 3H), 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.40 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 12.1 (bs, 1H)

XI: Methyl-2-brom-4-({(5-ethoxy-5-oxopentyl)[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino} methyl)benzoat

Diese Verbindung wurde analog zu Bsp. IX hergestellt mit der Ausnahme, dass Bromvaleriansäureethylester statt 4-(2-Bromoethoxy)benzoesäureethylester als Alkylierungsmittel verwendet und mit Methyl-2-brom-4-{[(2-hydroxyphenyl)-ethyl]amino}methyl)benzoat (erhalten aus 2-Methoxyphenethylamin und 3-Brom-4-formylbenzoesäureethylester analog Bsp. V.1 [3-Brom-4-formylbenzoesäureethylester ist aus 2-Bromoterephthalsäurediethylester über Reduktion mit 1 eq. Lithiumaluminiumchlorid und Oxidierung des erhaltenen Alkohols mit Mangandioxid darstellbar] umgesetzt wurde.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.20 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 4.10 (q, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 11.70 (bs, 1H).





XII: Methyl-4-({(5-methoxy-5-oxopentyl)[2-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)ethyl]amino} methyl)benzoat

XII.1. 5-Fluor-2-methoxybenzaldehyd

20,0 g (0,143 mol) 5-Fluor-2-hydroxybenzaldehyd werden in 250 ml Acetonitril gelöst. 81,04 g (0,57 mol) Iodmethan und 39,5 (285 mol) Kaliumcarbonat werden zugegeben, und die Suspension wird 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird filtriert und die Mutterlauge mit Essigsäureethylester verdünnt, zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel im Vakuum eingedampft.

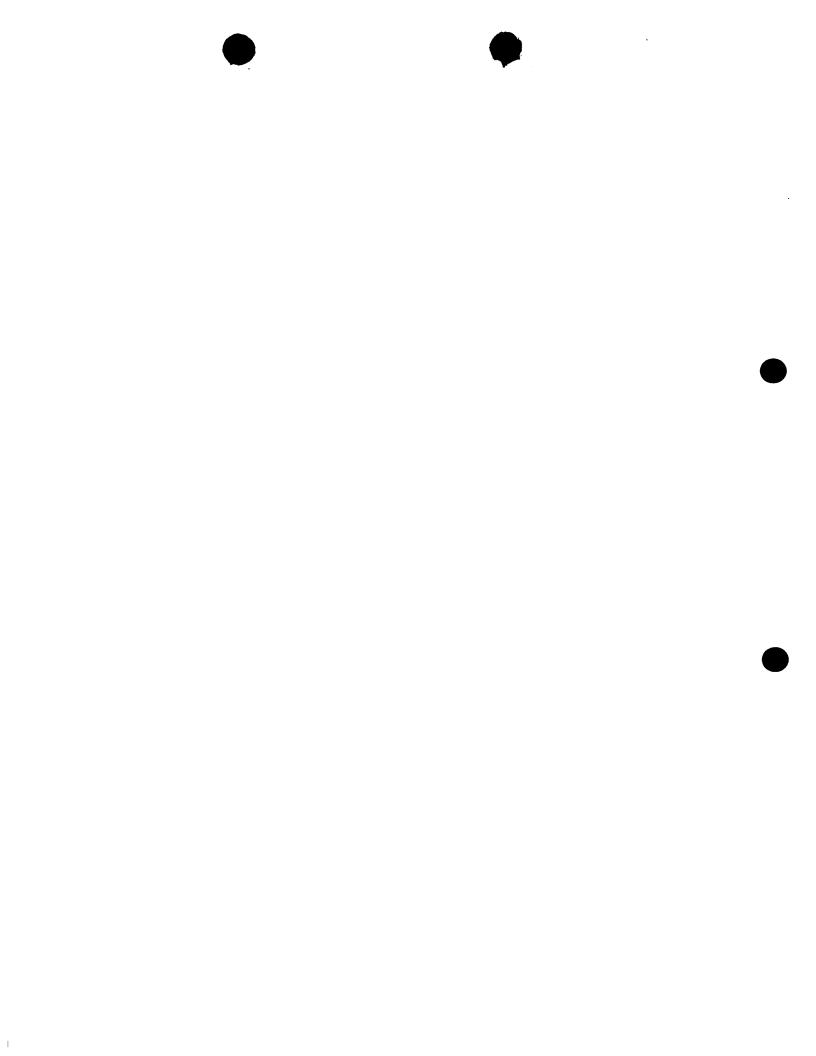
Ausbeute: 20,0 g (90,9% d.Th.)

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): 3.90 (s, 3H), 6.90 (dd, J = 10 Hz, J = 5 Hz, 1H), 7.25

(m, 1H), 7.50 (dd, J = 10 Hz, J = 4 Hz, 1H), 10.40 (d, J = 4 Hz, 1H)

XII.2. (5-Fluor-2-methoxyphenyl)methanol

20,0 g (0,13 mol) 5-Fluor-2-methoxybenzaldehyd werden in 205 ml Methanol gelöst. Unter Argon werden 2,45 g (54,9 mol) Natriumborhydrid in kleinen Portionen zugegeben. Die Lösung wird 4 Stunden bei RT gerührt. Die Lösung wird eingeengt, der Rückstand in Wasser aufgenommen und 30 min. gerührt. Die wässrige Phase



wird mit Essigester extrahiert und die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 19,0 g (93,8% d.Th.)

¹H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): 3.80 (s, 3H), 4.60 (d, J = 7 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 14

Hz, J = 6 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 6 Hz, J = 4 Hz, 1H)

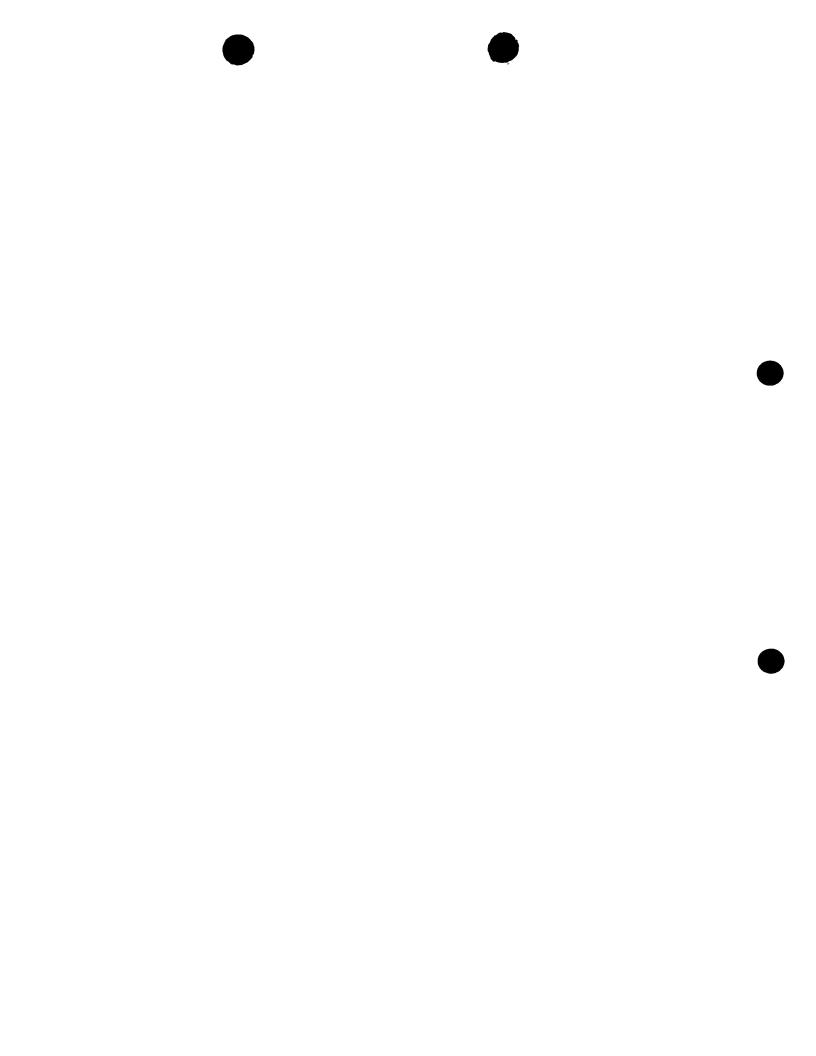
XII.3. 2-(Chlormethyl)-4-fluor-1-methoxybenzol

19,0 g (0,12 mol) (5-Fluor-2-methoxyphenyl)methanol werden in 105 ml Dichlormethan gelöst. Ein Tropfen DMF wird zugegeben, und anschliessend werden 26,6 ml (0,37 mol) Thionylchlorid langsam zugegeben. Die Lösung wird 2 Stunden bei RT gerührt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen, unter Kühlung mit Wasser versetzt, anschliessend mit gesättiger Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft.

Ausbeute: 18,0 g (84,5% d.Th.)

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): 3.85 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 6.80 (dd, J = 14 Hz, J = 6

Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 6 Hz, J = 4 Hz, 1H)



18,0 g (0,103 mol) 2-(Chloromethyl)-4-fluor-1-methoxybenzol werden in DMF:Wasser (5:1) gelöst, und 30,3 g (0,62 mol) Natriumcyanid und eine Spatelspitze Kaliumiodid werden zugegeben. Die Lösung wird über Nacht bei 120°C gerührt. Anschliessend wird die Lösung auf RT abkühlen gelassen, Wasser wird zugegeben und die Lösung mit Essigsäureethylester extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird über Silicagel mit Cyclohexan:Essigester (7:3) als Laufmittel chromatographiert.

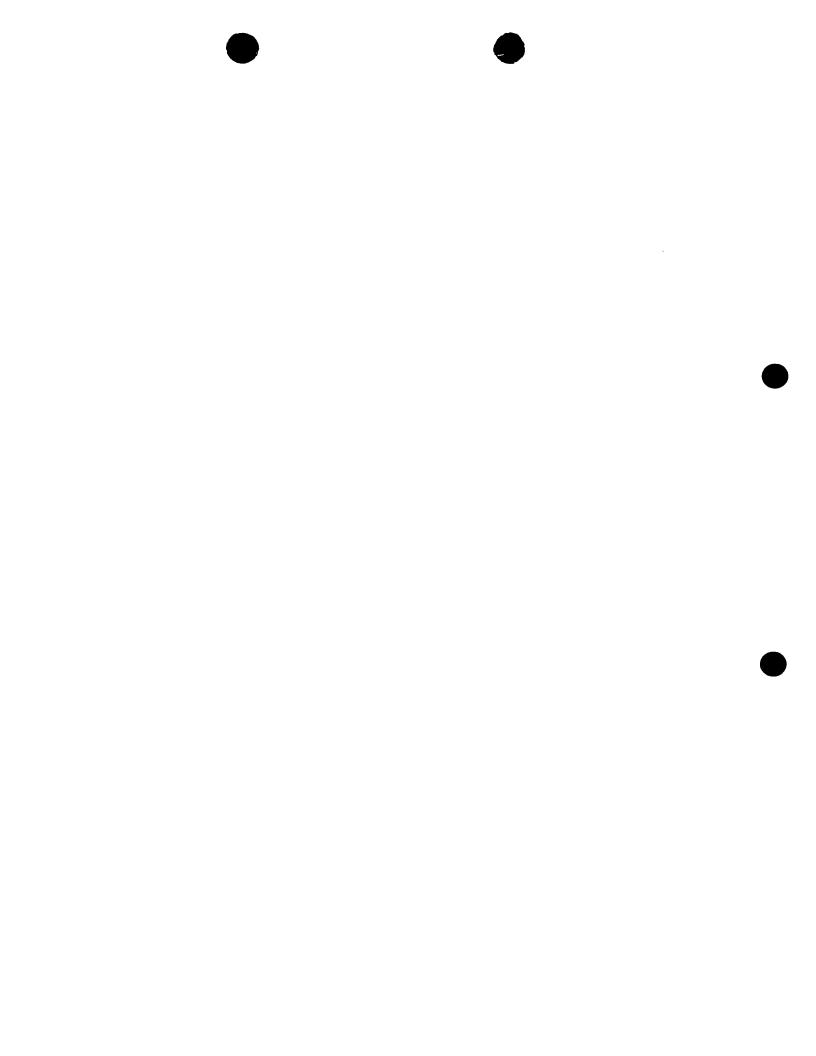
Ausbeute: 14,5 g (85,2% d.Th.)

 1 H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): 3.70 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 6.80 (dd, J = 14 Hz, J = 6

Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 6 Hz, J = 4 Hz, 1H)

XII.5. 2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethylamin

17,6 g (132 mmol) Aluminiumtrichlorid werden in THF unter Argon gelöst und auf 0°C abgekühlt. 87 ml Lithiumaluminiumhydridlösung (1M in THF) werden langsam zugetropft. Eine Lösung von 14,5 g (87,8 mmol) (5-Fluor-2-methoxyphenyl)-acetonitril in 100 mL wird langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wird für 2 Stunden bei RT gerührt. Anschliessend wird bei 0°C Eis/Wasser zugegeben, mit Natriumhydroxydlösung alkalisch gestellt, mit Essigester extrahiert, getrocknet und einrotiert.



CT/EP00/08469

- 84 -

Ausbeute: 10,2 g (68,7% d.Th.)

 1 H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): 1.30 (bs, 2H), 2.70 (t, J = 6Hz, 2H), 2.90 (t, J = 6Hz,

2H), 3.80 (s, 3H), 6.70-6.90 (m, 3H)

 $XII.6.\ 4-(\{[2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethyl]imino\}methyl) benzoes \"{a}uremethylester$

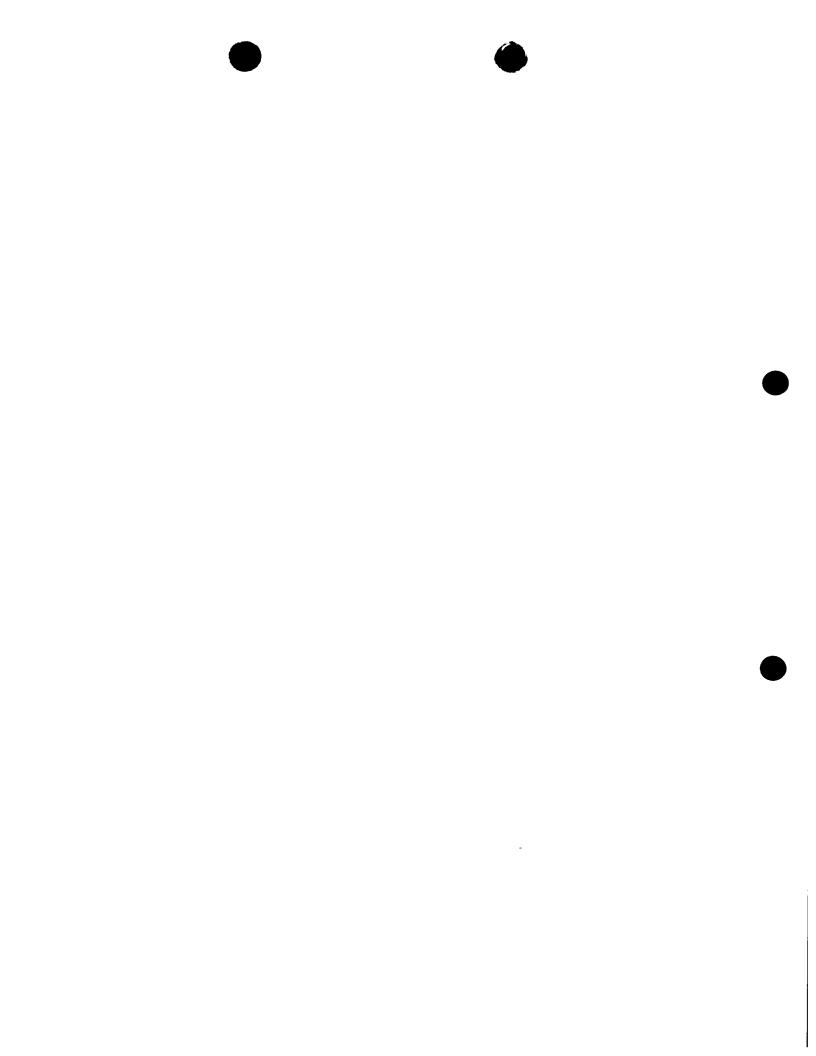
9,00 g (53 mmol) 2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethylamin und 8,73 g (53 mmol) 4-Formylbenzoesäuremethylester werden in 450 ml Ethanol gelöst, unter Rückfluss 2 Stunden erhitzt und anschliessend die Lösungsmittel im Vakuum eingedampst.

Ausbeute: 17,0 g (100% d.Th.)

 1 H-NMR: (300 MHz, CDCl₃): 3.00 (t, J = 6Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.85 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.70-6.90 (m, 3H), 7.75 (d, 2H), 8.10 (d, 2H), 8.20 (s, 1H)

 $XII.7.\ 4-(\{[2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethyl]amino\}methyl) benzoes \"{a}uremethylester$

5,30 g (16,8 mmol) 4-({[2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethyl]imino}methyl)benzoe-säuremethylester werden in 48,4 ml Methanol gelöst, und 1,27 g (33,6 mmol) Natriumborhydrid werden zugegeben. Die Lösung wird 2 Stunden bei RT gerührt, anschliessend wird Wasser zugegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische



Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit verdünnter HCl extrahiert. Die wässrige Phase wird alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und in Vakuum eingeengt.

Ausbeute: 4,79 g (89,8% d.Th.)

¹H-NMR: (200 MHz, CDCl₃): 3.00 (bs, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.10 (bs,

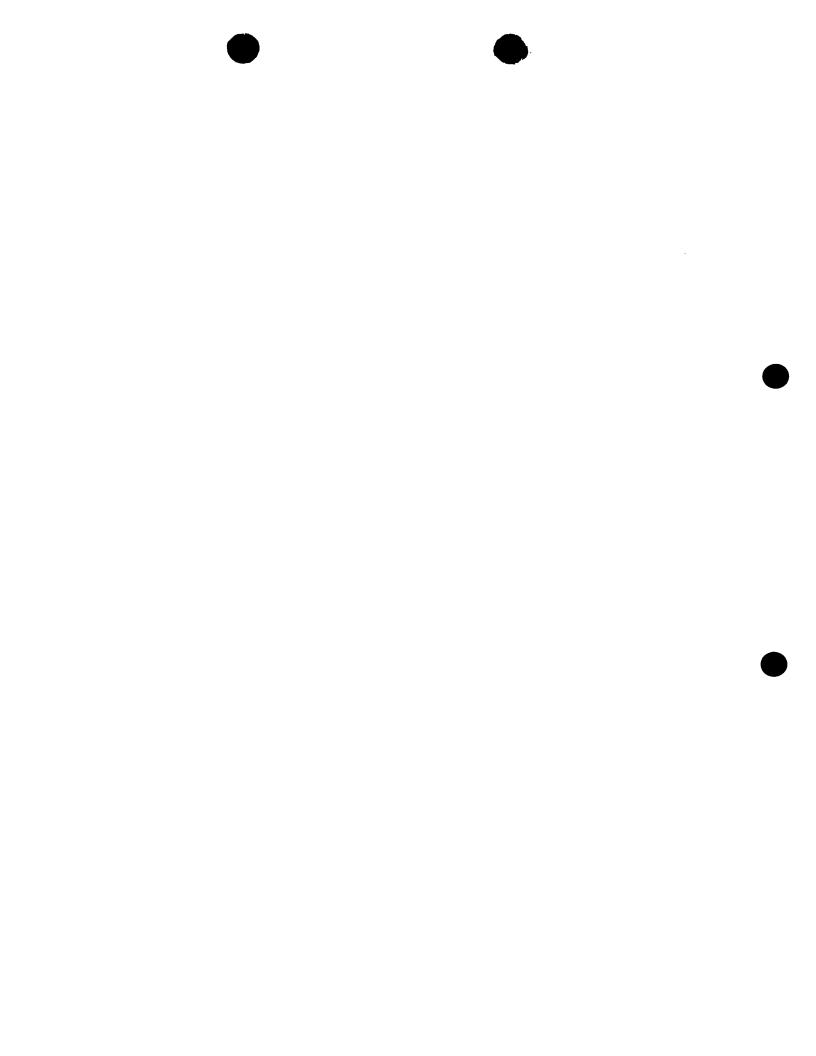
2H), 6.70 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.70 (d, 2H), 8.00 (d, 2H), 10.20 (bs, 1H)

XII.8. 4-({(5-Ethoxy-5-oxopentyl)[2-(5-fluor-2-methoxyphenyl)ethyl]amino}-methyl)benzesäuremethylester

4,70 g (14,8 mmol) 4-({[2-(5-Fluor-2-methoxyphenyl)ethyl]amino}methyl)benzoe-säuremethylester werden unter Argon in 25 ml Acetonitril gelöst. 3,25 g (15,6 mmol) Bromvaleriansäureethylester, 7,24 g (22,2 mmol) Caesiumcarbonat und eine Spatelspitze Kaliumiodid werden zugegeben und die Suspension wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Das Feststoff wird abfiltriert, die Lösung eingeengt und der Rückstand wird über Silicagel (Cyclohexan:Essigester (4:1)) chromatographiert.

Ausbeute: 3,8 g (57,6% d.Th.)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.20 (t, 3H), 1.50 (m, 4H), 2.30 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.60-2.80 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q, 2H), 6.70 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)



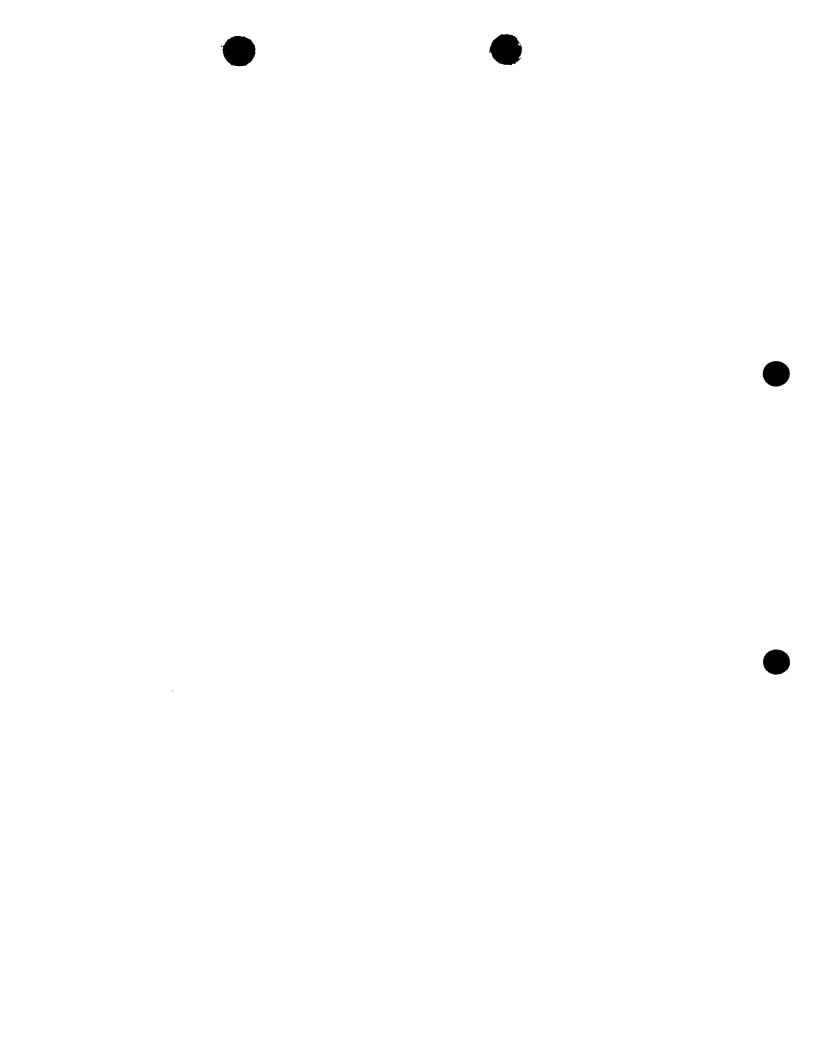
XII: 4-({(5-Methoxy-5-oxopentyl)[2-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)ethyl]amino}-methyl)benzoesäuremethylester

2,6 g (5,84 mmol) 4-({(5-Ethoxy-5-oxopentyl)[2-(5-fluor-2-methoxyphenyl)-ethyl]amino}methyl)benzesäuremethylester werden in 50 ml Dichlormethan gelöst, auf 0°C abgekühlt, und 19,3 ml (19,3 mmol) einer 1N Lösung Bortribromid in Dichlormethan wird zugetropft. Die Lösung wird eine Stunde bei 0°C gerührt. 50 mL Methanol werden langsam bei 0°C zugetropft und die Reaktionmischung wird über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wird abgekühlt und die Lösungsmittel werden unter Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Essigester aufgenommen und mit Natriumcarbonat gewaschen, die wässrige Phase wird dreimal mit Essigester extrahiert und die vereigneten organischen Phasen werden mit gesättiger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird über Silicagel (Cyclohexan:Essigester (5:1) bis Essigester:Methanol (9:1)) chromatographiert.

Ausbeute: 840 mg (34,5% d. Th.)

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): 1.60 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.65 (m, 1H), 6.80 (m, 2H), 7.40 (d, 2H), 7.90 (d, 2H), 11.90 (bs, 1H)

XIII: Tert-butyl-4-({[2-(2-{[4-(2-phenylethyl)benzyl]oxy}phenyl)ethyl]amino}methyl)benzoat



Diese Verbindung wurde analog zu Bsp. I.1 aus 2-(2-{[4-(2-Phenylethyl)benzyl]-oxy}phenyl)ethylamin und 4-Formylbenzoesäuretertbutylester hergestellt.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO): 1.50 (s, 9H), 2.60 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.10-7.40 (m, 13H), 7.80 (d, 2H)

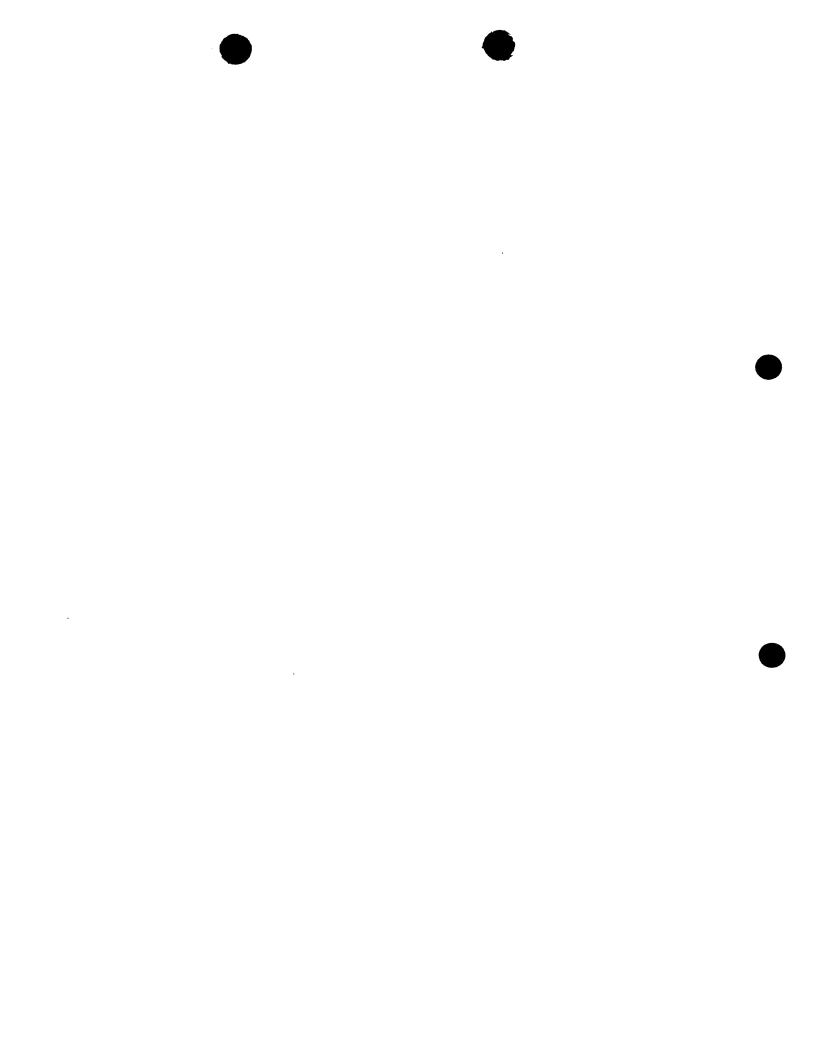
XIV: 4'-(Trifluoromethyl)-1, 1'-biphenyl-4-Carbaldehyd

1 g (4.45 mmol) 1-Brom-4-(trifluoromethyl)benzol und 0.73 g (4.9 mmol) 4-Formylbenzoesäure werden in 30 mL Dimethoxyethan zusammengegeben und mit 15 ml 1M Natriumcarbonatlösung versetzt. Nach Zugabe von 110 mg Tetrakis-(triphenylphosphin)palladium(II) wird 18 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Reaktionslösung wird abgekühlt, Dichlormethan und Wasser wird zugegeben, die Mischung über Extrelut filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert.

Ausbeute: 87%

1H-NMR (400 MHz, CDCl3): 7.70 (m, 6H), 8.00 (d, 2H), 10.00 (s, 1H).

XV: [4'-(Trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl-4-yl]methanol





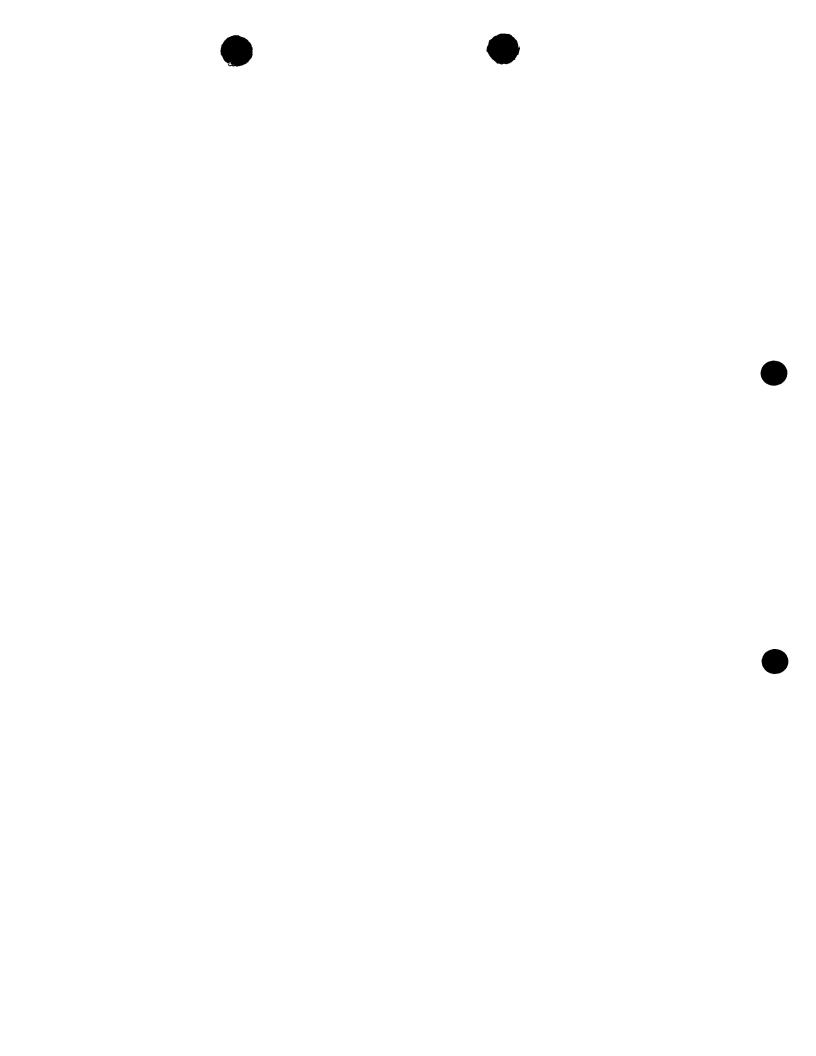
970 mg (3.88 mmol) des Aldehyds XIV werden in Methanol gelöst und 150 mg (3.88 mmol) Natriumhydrid werden zugegeben, 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, eingeengt und Wasser zugegeben. Es wird 30 min gerührt und der Feststoff abfiltriert.

Ausbeute: 90%

1H-NMR (400 MHz, CDC13): 1.75 (t, 1H), 4.80 (d, 2H), 7.40-7.90 (m, 8H).

XVI: 4-(Chloromethyl)-4'-(trifluoromethyl)-1,1'-biphenyl

883 mg (3.49 mmol) des Alkohols XV werden in Dichlormethan gelöst, 2.5 mL (35 mmol) POCl₃ werden zugegeben und die Lösung wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Ausbeute: 85%

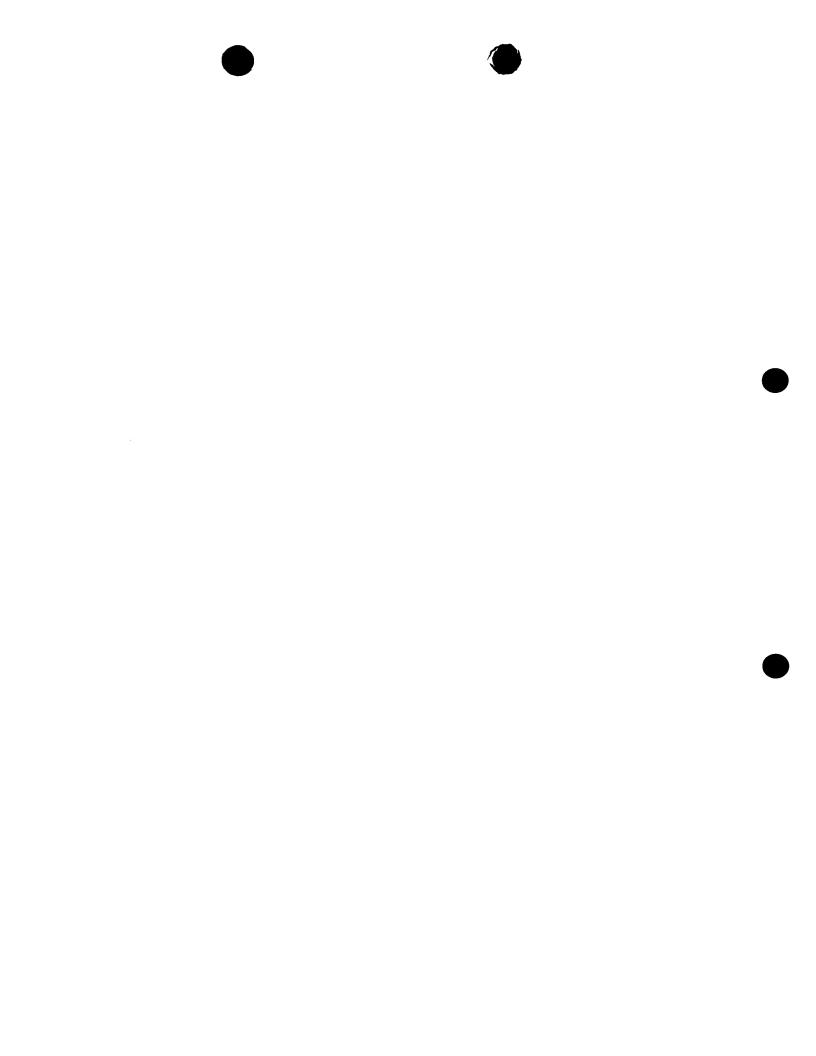


Eine Mischung aus 2.92 g (23.49 mmol) 2-Hydroxybenzylakohol, 5.00 g (24.67 mmol) 4-Phenylbenzylchlorid und 3.41 g (24.67 mmol) Kaliumcarbonat in 60 ml Aceton wurden über Nacht rückfließend erhitzt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert. Der Rückstand wurde in 1 N NaOH aufgenommen, und man extrahierte mit Ethylacetat. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 10:1).

Ausbeute: 4.27 g (62.7%)

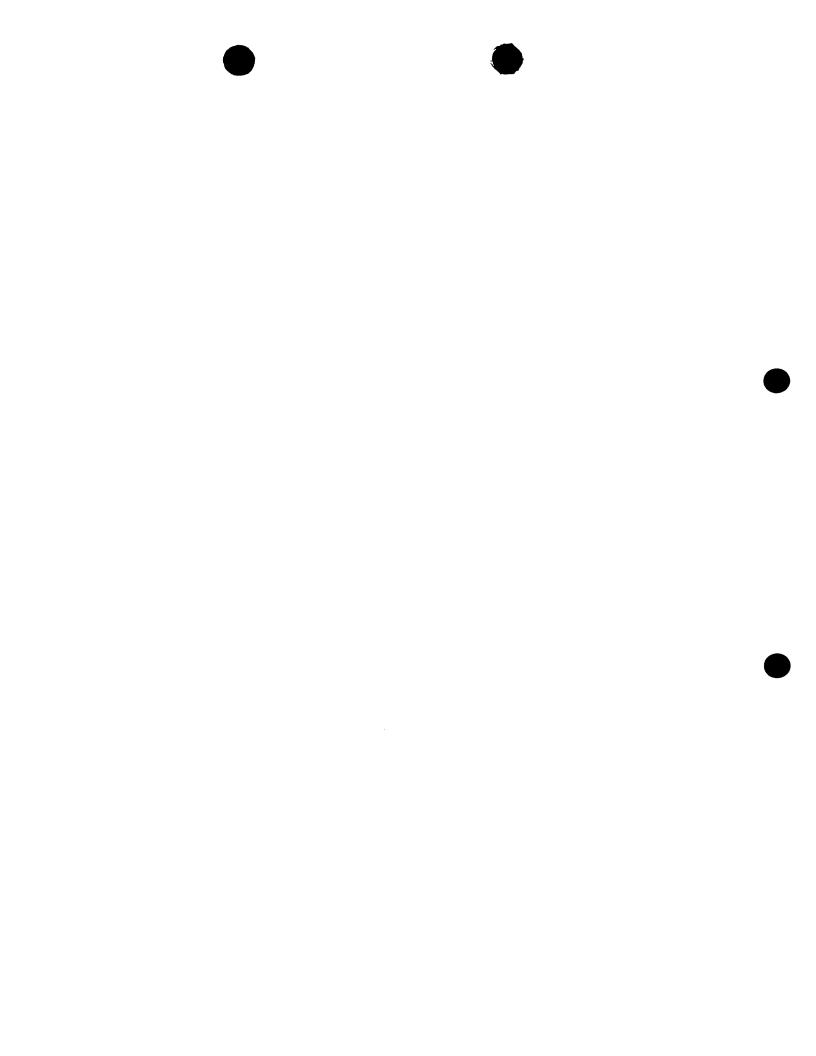
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.26 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.88 – 7.02 (m, 2H), 7.18 – 7.66 (m, 11H).

		Aus-	physikalische Daten:
		beute	¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
	i		[min])
XVIIb		86.4	¹ H NMR (300 MHz,
(aus 5-	ОН		CDCl ₃): $\delta = 1.43 - 1.58$
Brom-	, o		(m, 2H), 1.62 – 1.77 (m,
pentyl-			2H), 1.77 – 1.93 (m,
benzol)			2H), 2.28 (bs, 1H), 2.64



			T
		Aus-	physikalische Daten:
		beute	¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
			[min])
			(t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.00
			(t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.66
			(s, 2H), 6.80 – 6.97 (m,
			2H), 7.10 – 7.34 (m,
			7H).
XVIIc		90.2	¹ H NMR (300 MHz,
(aus 4-	ОН		CDCl3): $\delta = 1.14 - 2.59$
Cyclo-	("		(m, 12H), 4.71 (s, 2H),
hexyl-			5.07 (s, 2H), 6.80 – 7.39
benzyl-	\downarrow		(m, 8H).
chlorid)			
XVIId		56.2	¹ H NMR (400 MHz,
(aus 4-	ОН		CDCl ₃): $\delta = 2.30$ (t, $J =$
Phenyl-			6.1 Hz, 1H), 2.93 (s,
ethyl-			4H), 4.72 (d, $J = 6.1$ Hz,
benzyl-	ح		2H), 5.08 (s, 2H), 6.91
chlorid)			– 6.99 (m, 2H), 7.14 –
			7.35 (m, 11H).

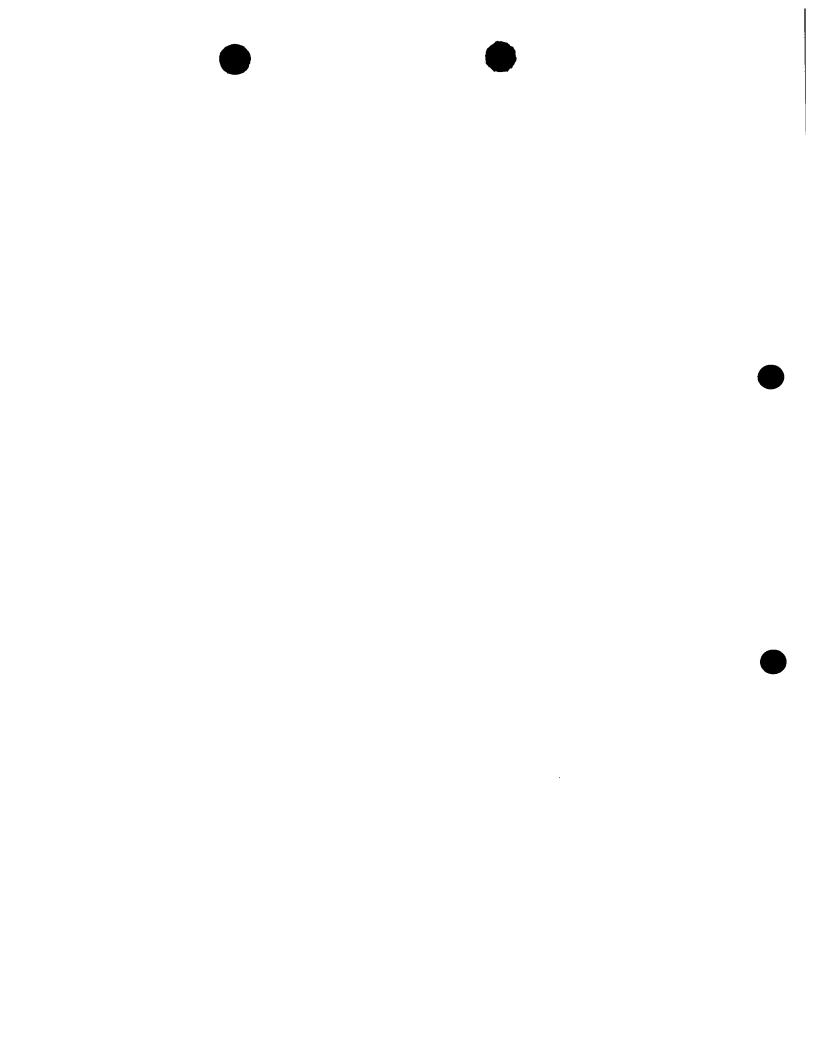
XVIIIa: [2-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]acetonitril



Zu einer Lösung von 6.49 ml (88.99 mmol) Thionylchlorid in 150 ml Benzol wurde eine Lösung von 15.20 g (52.35 mmol) XVIIa in 300 ml Benzol zugetropft. Die Lösung wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Man entfernte das Lösungsmittel und nahm den Rückstand in 350 ml DMF auf. Man gab 25.65 g (523.48 mmol) NaCN zu und erwärmte 16 h unter Rückfluss. Nachdem die Mischung sich auf Raumtemperatur abgekühlt hatte, versetzte man mit Wasser und saugte den Niederschlag ab.

Ausbeute: 13.6 g (81.5 %)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.74 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 6.93 – 7.03 (m, 2H), 7.21 – 7.67 (m, 11H).

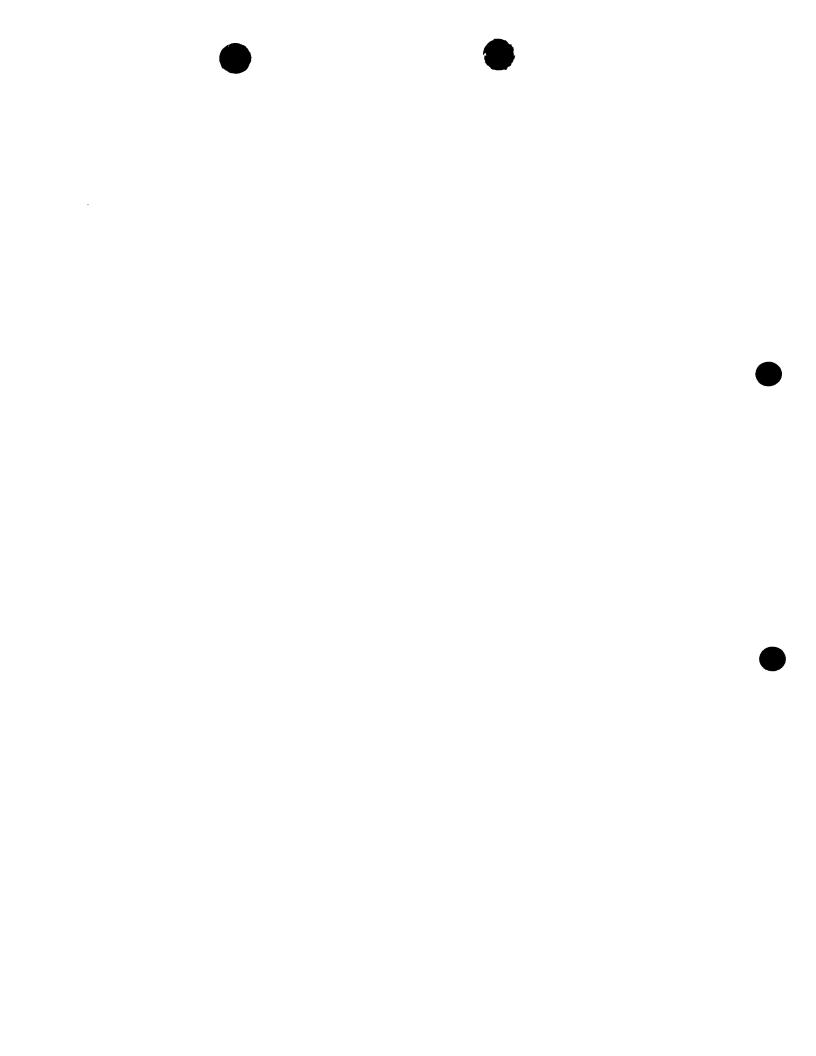


		Aus-	physikalische Daten:
		beute	¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
			[min])
XVIIIb		47.1	¹ H NMR (400 MHz,
(aus	CN		CDCl ₃): $\delta = 1.17 - 1.95$
XVIIc)	ó		(m, 10H), 2.43 – 2.60
			(m,1H), 3.72 (s, 2H),
			5.07 (s, 2H), 6.89 – 7.02
			(m, 2H), 7.18 – 7.41 (m,
			6H).
XVIIIc		75.0	H NMR (400 MHz,
(aus	CN		CDCl ₃): $\delta = 2.93$ (s,
XVIId)			4H), 3.71 (s, 2H), 5.08
			(s, 2H), 6.89 – 7.03 (m,
	ا ا		2H), 7.12 – 7.43 (m,
			11H).
	~		

- 92 -

XIXa: 2-[2-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]ethanamin hydrochlorid

Zu einer Lösung von 52.93 ml (52.93 mmol) BH₃·THF (1 M in THF) wurde eine Lösung von 7.90 g (26.39 mmol) XVIIIa in 80 ml THF zugetroft. Die Lösung wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nachdem die Lösung sich auf Raumtemperatur abgekühlt

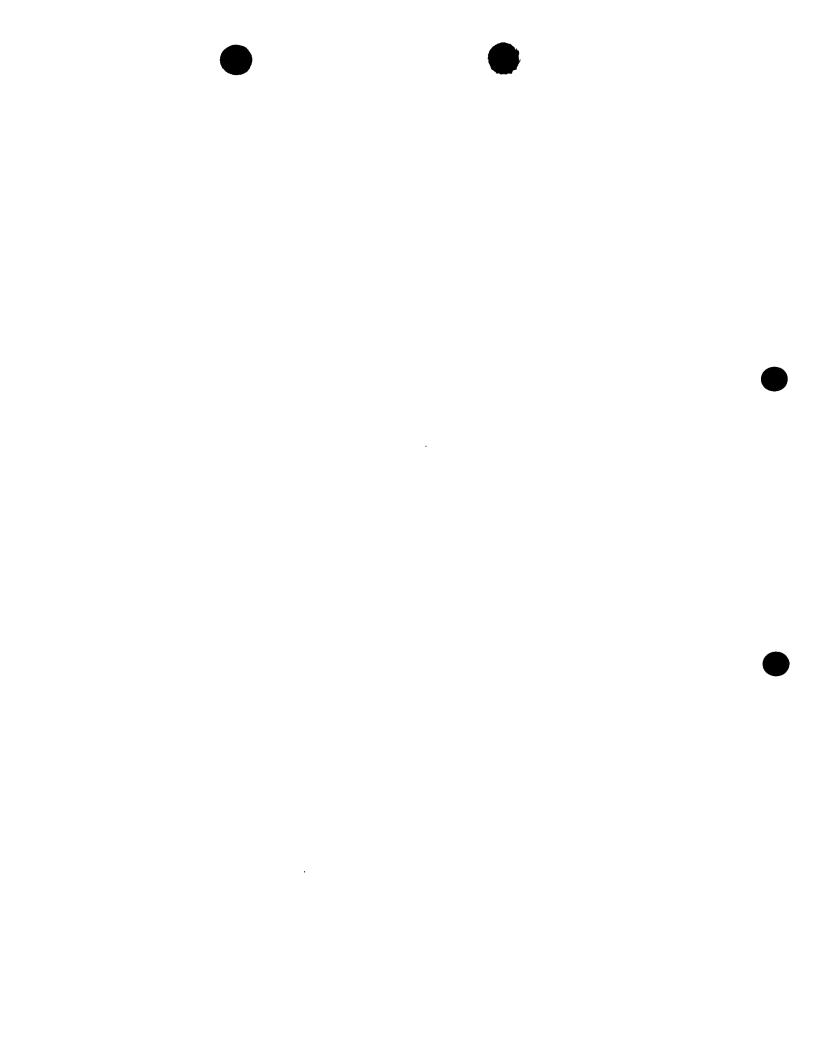


hatte versetzte man sehr vorsichtig mit 150 ml 6 M Salzsäure und rührte die Mischung 16 h bei Raumtemperatur. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet.

Ausbeute: 6.72 g (74.9 %)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.89 - 3.01$ (m, 4H), 5.20 (s, 2H), 6.85 - 7.78 (m, 13H), 7.99 (bs, 3H).

		Aus-	physikalische Daten:
		beute	¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
			[min])
XIXb		70.3	¹ H NMR (400 MHz,
(aus	NH ₂		DMSO- d_6): $\delta = 1.09 -$
XVIIIb)	Q CI H		1.46 (m, 6H), 1.57 –
			1.85 (m, 5H), 2.75 –
	\bigvee		2.95 (m, 2H), 2.96 –
			3.05 (m, 2H), 5.09 (s,
	\bigcup		2H), 6.77 – 7.44 (m,
			8H), 7.77 (bs, 3H).
XIXc		83.1	¹ H NMR (300 MHz,
(aus	NH ₂		DMSO- d_6): $\delta = 2.69 -$
XVIIIc)	нсі		3.06 (m, 8H), 5.10 (s,
			2H), 6.83 - 7.42 (m,
			13H), 7.95 (bs, 3H).



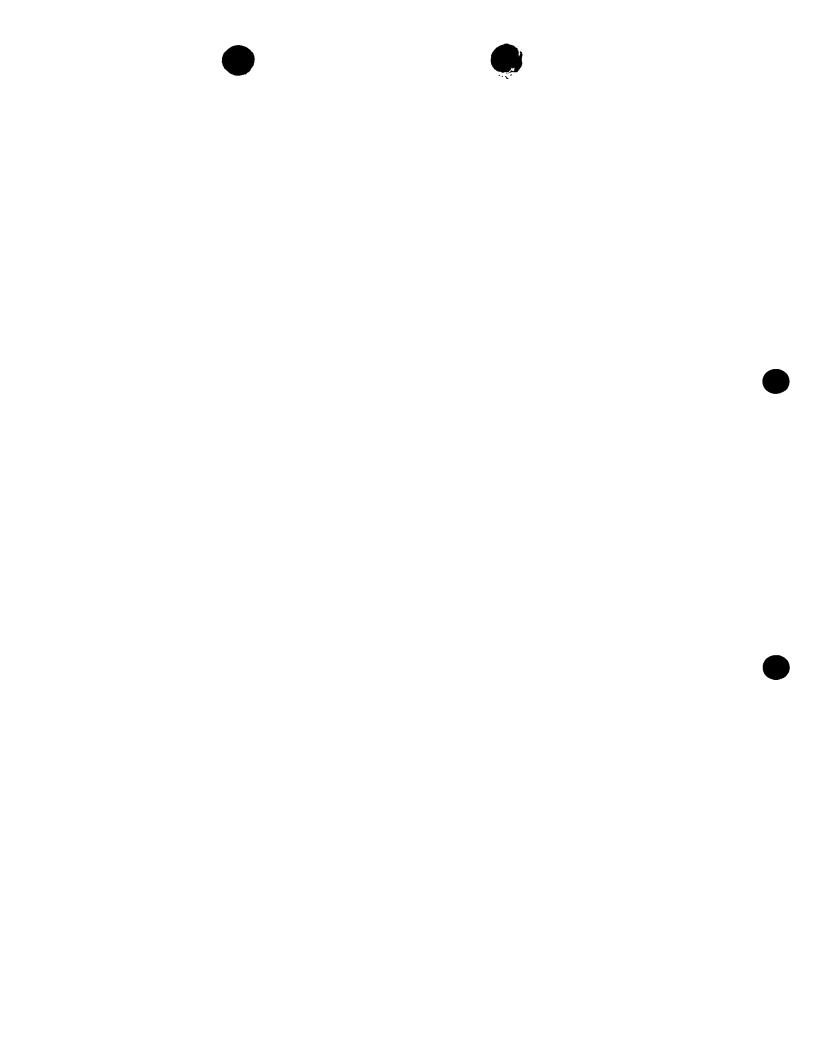


XXa: tert-Butyl 5-({2-[2-(1,1'-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]-ethyl}amino)pentanoat

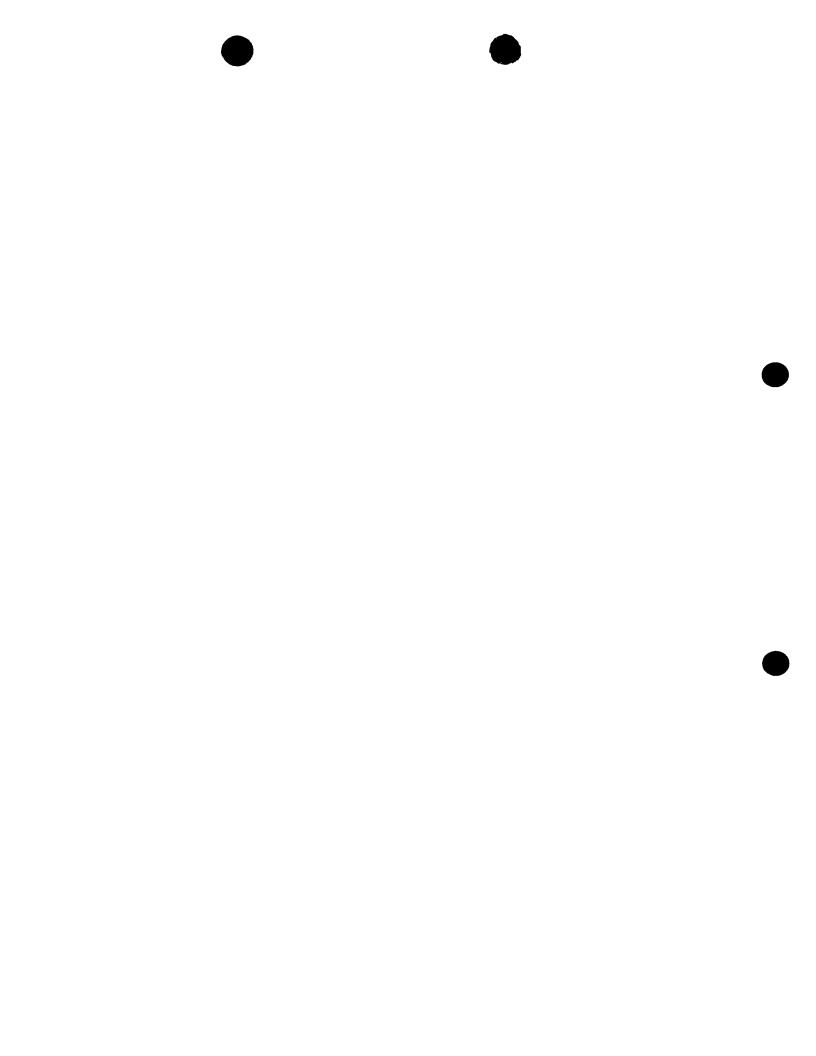
Zu einer Lösung von 3.00 g (8.83 mmol) XVIIIa in 50 ml DMF wurden 13.40 g (132.40 mmol) Triethylamin und 1.05 g (4.41 mmol) Bromvaleriansäure-tert.-butylester gegeben. Man rührte 16 h bei Raumtemperatur und kontrollierte die Reaktion per Dünnschichtchromatographie. Die Lösung wurde mit Wasser versetzt und man extrahierte mit Ethylacetat/Cyclohexan 1:1. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 20:1).

Ausbeute: 0.85 g (41.9 %).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.31 - 1.54$ (m, 4H), 1.36 (s, 9H), 2.15 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.70 – 2.91 (m, 5H), 5.17 (s, 2H), 6.82 – 7.75 (m, 13H).



			
		Aus-	physikalische Daten:
		beute	¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
			[min])
XXb		68.5	¹ H NMR (400 MHz,
(aus			CDCl ₃): $\delta = 1.16 - 1.95$
XIXb)			(m, 21H), 2.19 (t, J 0
			7.3 Hz, 2H), 2.43 – 2.66
			(m, 4H), 2.76 – 3.00 (m,
			6H), 5.03 (s, 2H), 6.82
			– 7.42 (m, 8H).
XXc		90.4	LC/MS: 4.04 min [488]
(aus	Y N		(M+H)].
XIXc)	<u>(</u> °		
	_		
			·



XXI: 4-{[{2-[2-({4-[2-(4-{[Tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)ethyl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl}(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino[methyl}benzoesäuremethylester

166 mg (0,403 mmol) 4-({(5-Ethoxy-5-oxopentyl)[2-(2-hydroxyphenyl)ethyl]amino} methyl)benzoesäuremethylester und 160 mg (0,443 mmol) t-Butyl(4-{2-[4-(chlormethyl)phenyl]ethyl}phenoxy)dimethylsilan (hergestellt aus 4-{[t-Butyl-(dimethyl)silyl]oxy}benzaldehyd und [4-(Methoxycarbonyl)benzyl](triphenyl)-phosphoniumchlorid über eine Wittigreaktion, anschliessende Hydrierung der Doppelbindung, Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und Chlorierung analog XVI) werden in 6 ml Acetonitril gelöst. 263 mg (0,81mmol) Cäsiumcarbonat und eine Spatelspitze Kaliumiodid werden zugegeben, und die Mischung wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird filtriert, eingeengt und der Rückstand wird über Silicagel Cyclohexan: Essigester = 5:1 chromatographiert.

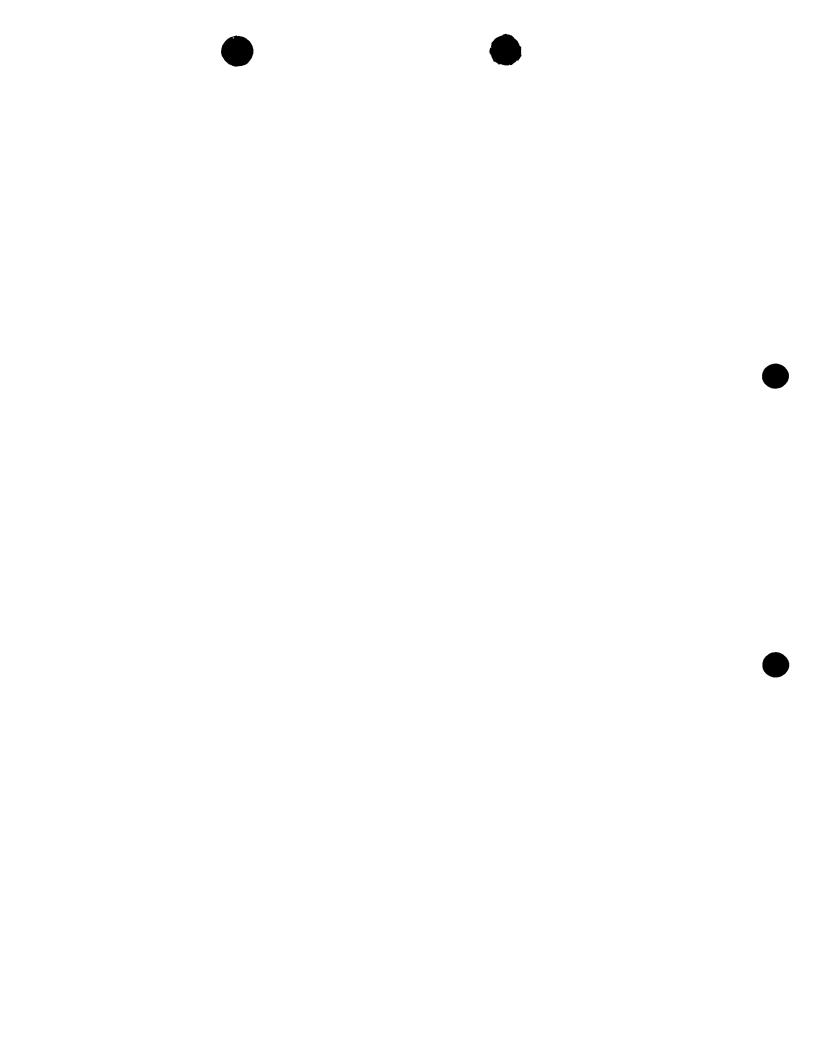
Ausbeute: 27 mg (9,1% d. Th.)

LC/MS: 738 (M+1), Rt=3.76

Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*150 mm; Eluent: Acetonitril + 0,6 g 30%ig

HCl/11 H₂O; Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,6 ml/min;

Detektor: UV 210 nm





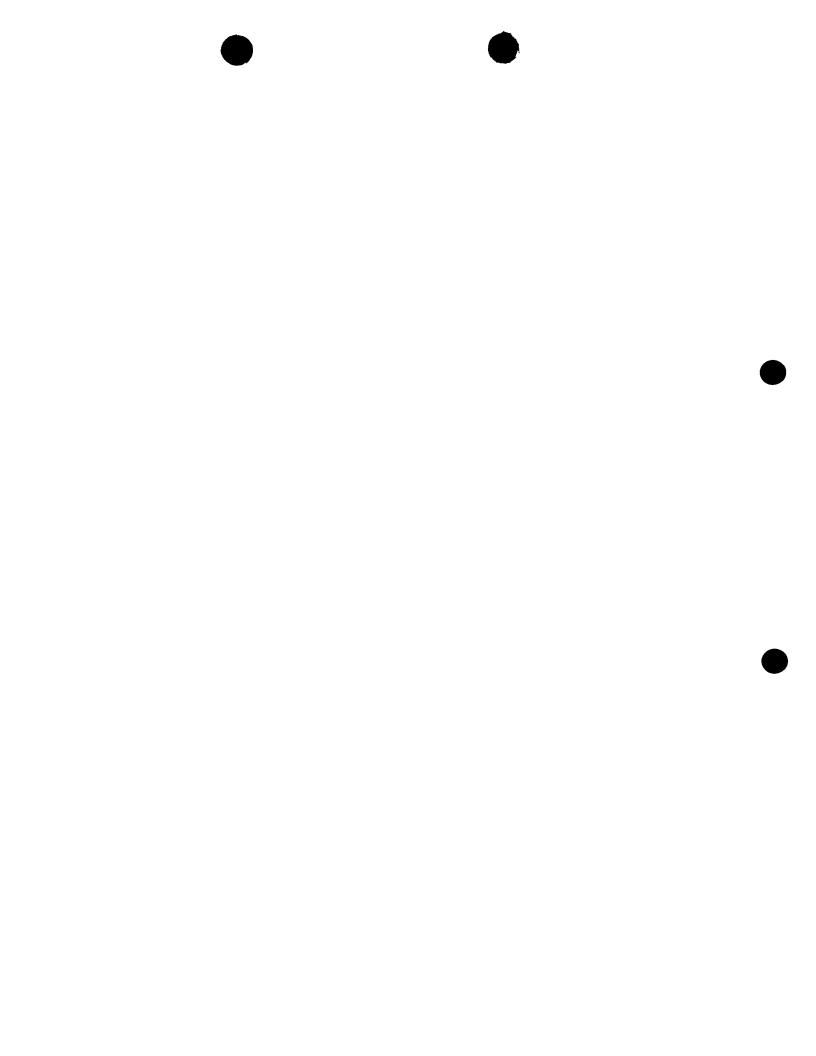
Synthesebeispiele

<u>Beispiel 1: Methyl-4-{[{2-[(2-chlorobenzyl)oxy]phenethyl}{(5-methoxy-5-oxopentyl)-amino]methyl}}benzoat (über Verfahren D)</u>

193.2 mg (0.484 mmol) Methyl 4-{[(2-hydroxyphenethyl)amino]methyl}benzoat aus Bsp. I, 77.9 mg (0.484 mmol) 2-Chlorbenzylchlorid und 80.2 mg (0.580 mmol) Kaliumcarbonat werden in 2.0 ml Acetonitril 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird auf Wasser geschüttet und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt durch Blitzchromatographie an Kieselgel (0.04-0.063 nm) mit Cyclohexan/Essigester 2/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 245.2 mg (83.5 % der Theorie)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.40 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.40 (dd, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.08 (s, 2H), 6.9-7.5 (m, 10H), 7.82 (d, 2H).



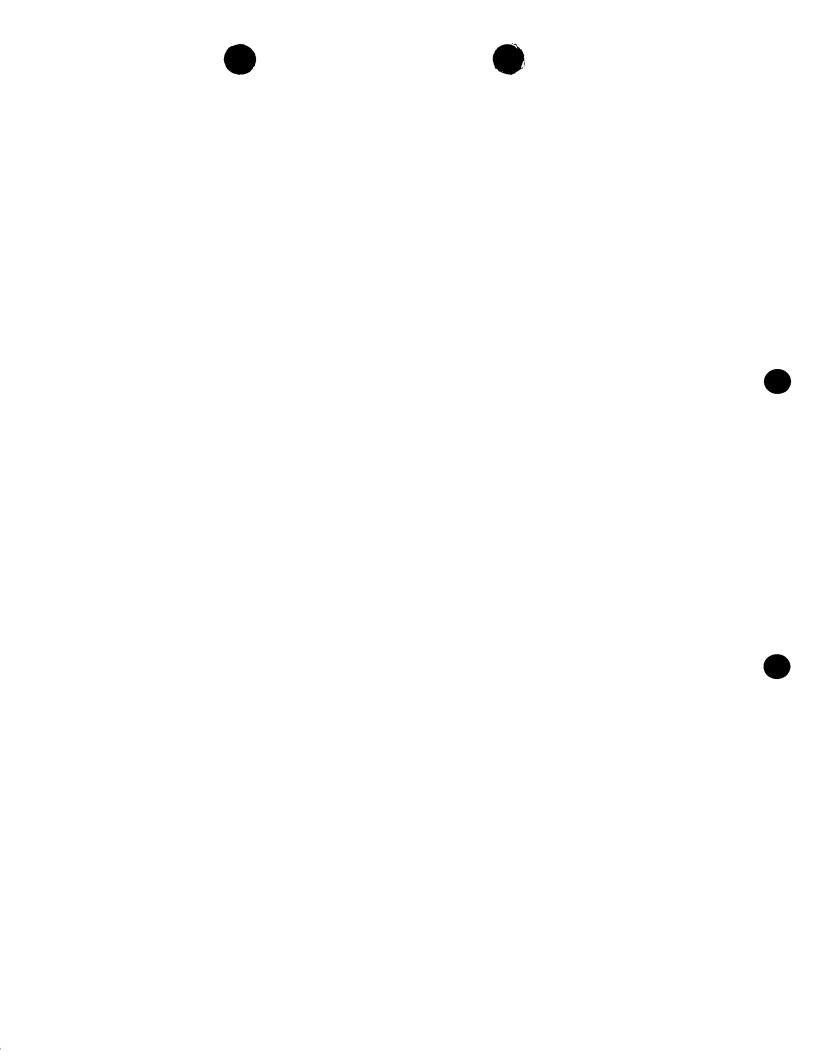
Beispiel 2: 4-[((4-carboxybutyl){2-[(2-chlorobenzyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]-benzoesäure (über Verfahren E)

124.8 mg (0.238 mmol) Methyl-4-{[{2-[(2-chlorobenzyl)oxy]phenethyl}(5-methoxy-5- oxopentyl)amino]methyl}benzoat aus Bsp. 1 werden in 0.3 ml Methanol und 0.17 ml Wasser vorgelegt und mit 0.2 ml einer 40 prozentigen Natriumhydroxidlösung versetzt. Es wird eine Stunde bei 60°C gerührt, abgekühlt und das Methanol im Vakuum abdestilliert. Die wässrige Phase wird durch Zugabe eines Citronensäure-/Natronlaugepuffers auf pH 4 gestellt und der entstandene Niederschlag abgetrennt. Durch Verrühren in kochendem Cyclohexan erhält man feinkristallines Produkt.

Ausbeute: 65.70 mg (54.4 % der Theorie)

¹H NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.35 (br.m 4H), 1.98 (br. m, 2H), 2.37 (m (2H), 2.58 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.8-7.6 (m, 10H), 7.75 (d, 2H), 13.5 (br.s, 1H).

Beispiel 3: Methyl-4-[((5-ethoxy-3,3-dimethyl-2,5-dioxopentyl){2-[(5-phenylpent-yl)oxy]phenethyl}amino)methyl]benzoat (über Verfahren A)



200.0 mg (0.463 mmol) Methyl 4-[({2-[(5-phenylpentyl)oxy]phenethyl}amino)-methyl]benzoat aus Bsp. V, 116.4 mg (0.463 mmol) 5-Brom-3,3-dimethyllaevulin-säureethylester und 58.9 mg (0.56 mmol) Natriumcarbonat werden in 1 ml Acetonitril 18 Stunden auf 60 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer abdestilliert, der Rückstand auf Wasser gegeben und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (0.04-0.063 nm) mit Cycolhexan/Ethylacetat 10/1 gereinigt.

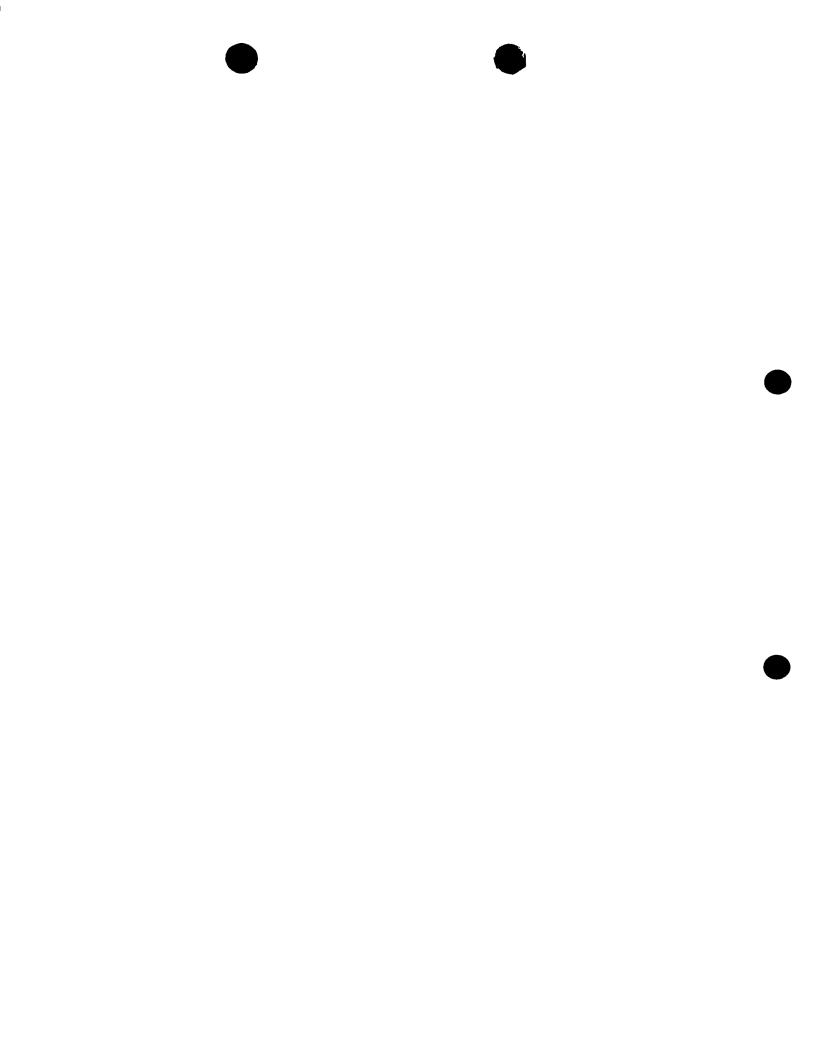
- 99 -

Ausbeute: 163.1 mg (58.5 % der Theorie)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.09 (s, 6H), 1.10 (t, 3H), 1.35 (m, 2H), 1.60 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.70 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.96 (q, 2H), 6.7-6.9 (m, 2H), 7.0-7.3 (m, 7H), 7.40 (d, 2H), 7.85 (d, 2H).

Beispiel 4: Methyl 4-{[{2-[(4-bromobenzyl)oxy]phenethyl}{(5-ethoxy-5-oxopentyl)}} amino]methyl}benzoat (über Verfahren D)

5.00 g (11.0 mmol) Methyl 4-[({2-[(4-bromobenzyl)oxy]phenethyl}amino)methyl]-benzoat aus Bsp. VIII, 2.30 g (11.0 mmol) 5-Bromvaleriansäureethylester und 1.109 g (13.21 mmol) Natriumhydrogencarbonat werden in 30 ml Acetonitril 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natrium-chloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel



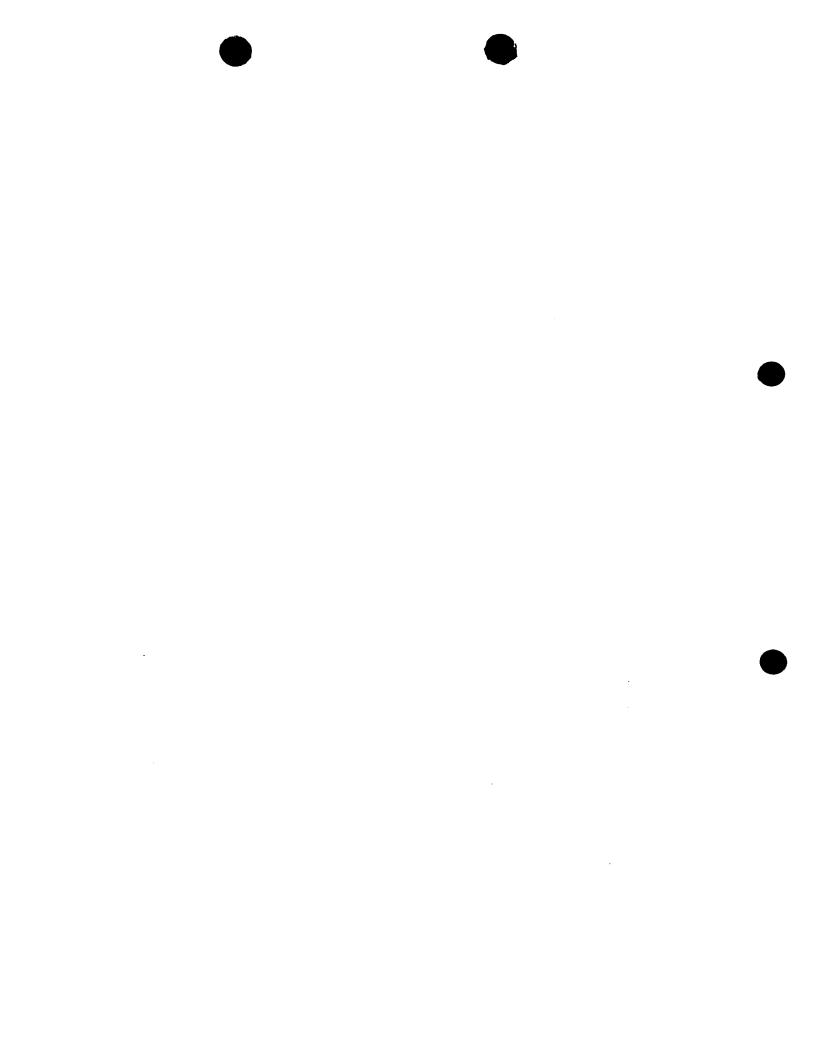
im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 100/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 5.69 g (88.1 % der Theorie)

¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.1 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 2.15 (t, 3H), 2.4 (t, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 4.0(q, 2H), 5.10 (s, 2H), 6.85 (t, 2H), 7.0-7.2 (m, 8H), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d, 2H)

<u>Beispiel 5: Methyl4-{[{2-[(4'-chloro[1,1'-biphenyl]-4-yl)methoxy]phenethyl}{(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoat (über Verfahren F)</u>

300.0 mg (0.51 mmol) Methyl-4-{[{2-[(4-bromobenzyl)oxy]phenethyl}{5-ethoxy-5-oxopentyl} amino]methyl}benzoat aus Bsp. 4 werden in 3 ml Dimethoxyethan vorgelegt und nacheinander mit 101.7 mg (0.62 mmol) 4-Chlorphenylboronsäure und 0.57 ml 2M Natriumcarbonatlösung versetzt. Nach Zugabe von 10.0 mg Dichlorobis-(triphenylphosphine)palladium(II) wird 18 Stunden auf Rückflusstemperatur erhitzt. Die Reaktionslösung wird abgekühlt, mit 20 ml Ethylacetat versetzt und nacheinander mit 5 prozentiger Natriumhydrogenphosphatlösung, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird über Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat=10:1 als Laufmittel chromatographiert.



Ausbeute: 240.5 mg (74.3 % der Theorie)

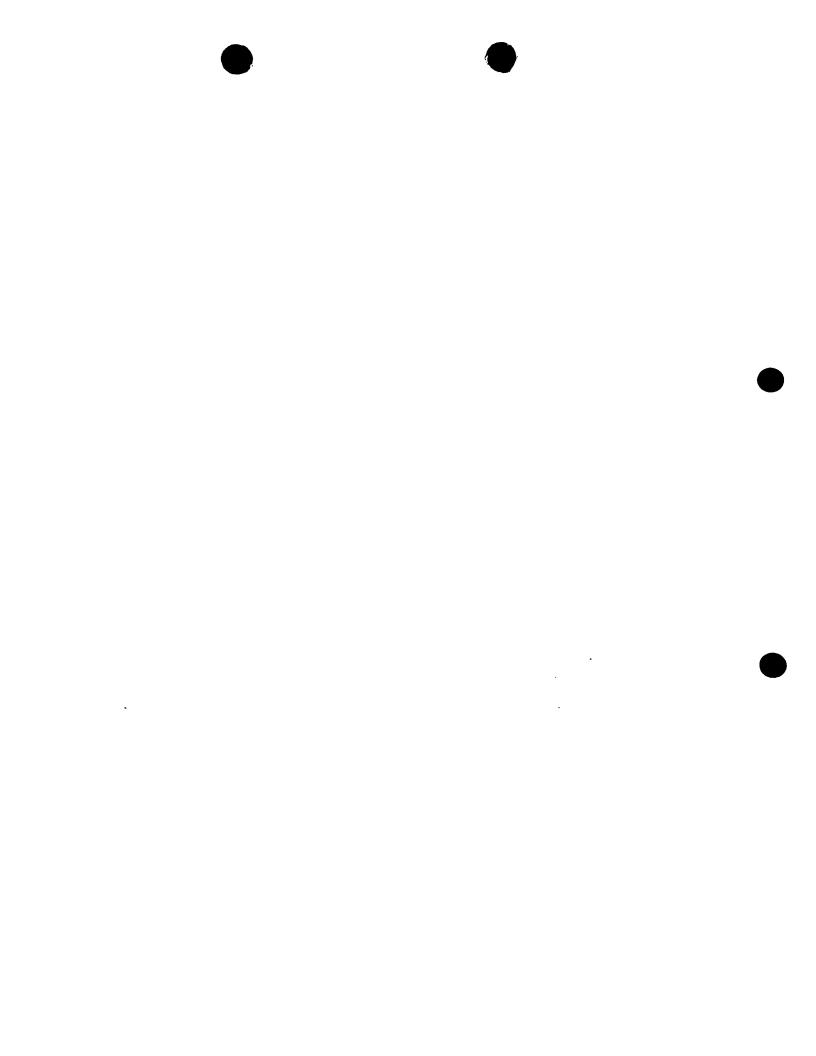
¹H-NMR (200 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.10 (t, 3H), 1.43 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.45 (t, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.97 (q, 2H), 5.09 (s, 2H), 6.85 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.13 (dd, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.5-7.7 (m, 8H), 7.83 (d, 2H).

Beispiel 6: Methyl-4-({(5-methoxy-5-oxopentyl)[2-({4-[(E)-2-phenylethenyl]benzyl}-oxy)phenethyl] amino}methyl)benzoat (über Verfahren D)

1.0 g (2.50 mmol) Methyl-4-{[(2-hydroxyphenethyl)-(5-methoxy-5-oxopentyl)-amino]methyl}benzoat aus Bsp. I, 0.687 g (3.00 mmol) 4-(Chlormethyl)stilben und 0.520 g (3.75 mmol) Kaliumcarbonat werden in 10.0 ml Acetonitril 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum addestilliert. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/Ethylacetat 4/1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 1.32 g (79.9 % der Theorie)

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.4-1.6 (m, 4H), 2.17 (t, 2H), 2.43 (t, 2H), 2.6 (m, 2H), 2.75 (m, 2H, 3.55 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.7-7.4 (m, 11H), 7.55 (t, 4H), 7.85 (d, 2H).

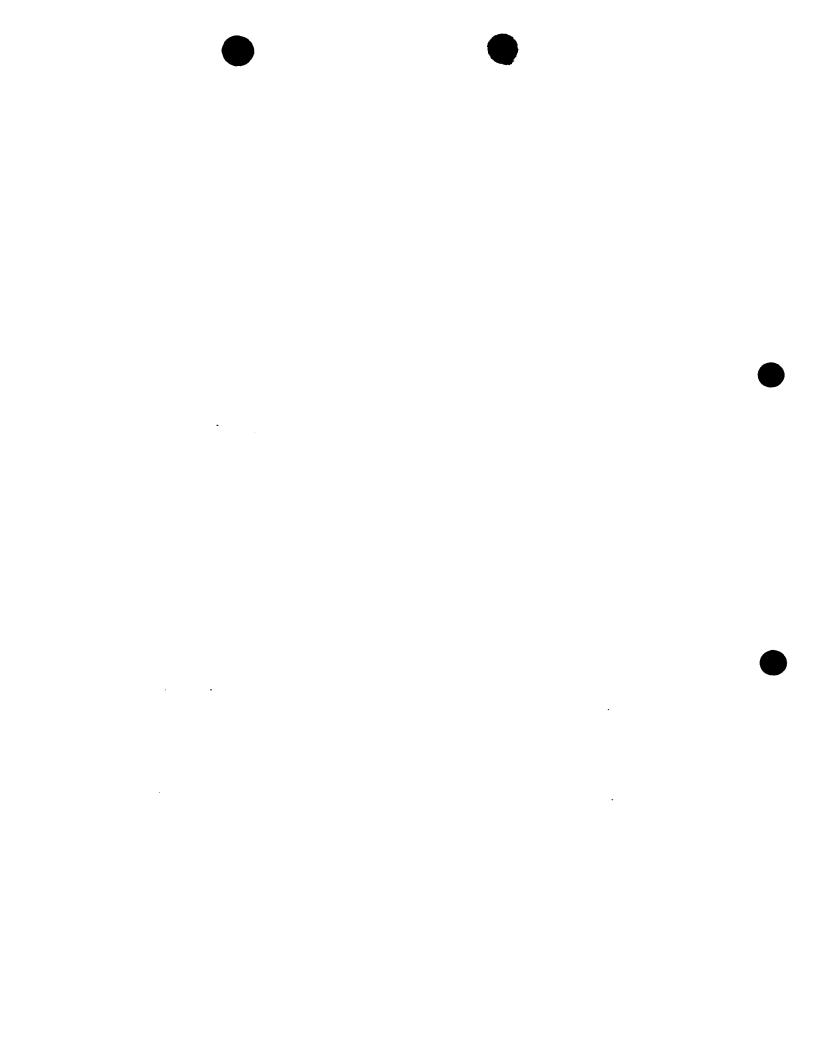


<u>Beispiel 7: Methyl 4-[((5-methoxy-5-oxopentyl)}{2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]-phenethyl}amino)methyl]benzoat (über Verfahren G)</u>

781.8 mg (1.34 mmol) Methyl-4-({(5-methoxy-5-oxopentyl)[2-({4-[(E)-2-phenyl-ethenyl] benzyl}oxy)phenethyl]amino}methyl)benzoat aus Bsp. 6 und 80.0 mg 10% Palladium auf Aktivkohle werden in 10 ml Ethylacetat unter Atmosphärendruck hydriert. Nach 1 Stunde ist die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Die Lösung wird filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel mit Cyclohexan/ Ethylacetat=10:1 als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 309 mg (38.9 % der Theorie)

¹H -NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.42 (m, 4H), 2.15 (t, 2H), 2.41 (t, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.85 (s, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 6.8-7.4 (m, 15H), 7.85 (d, 2H).



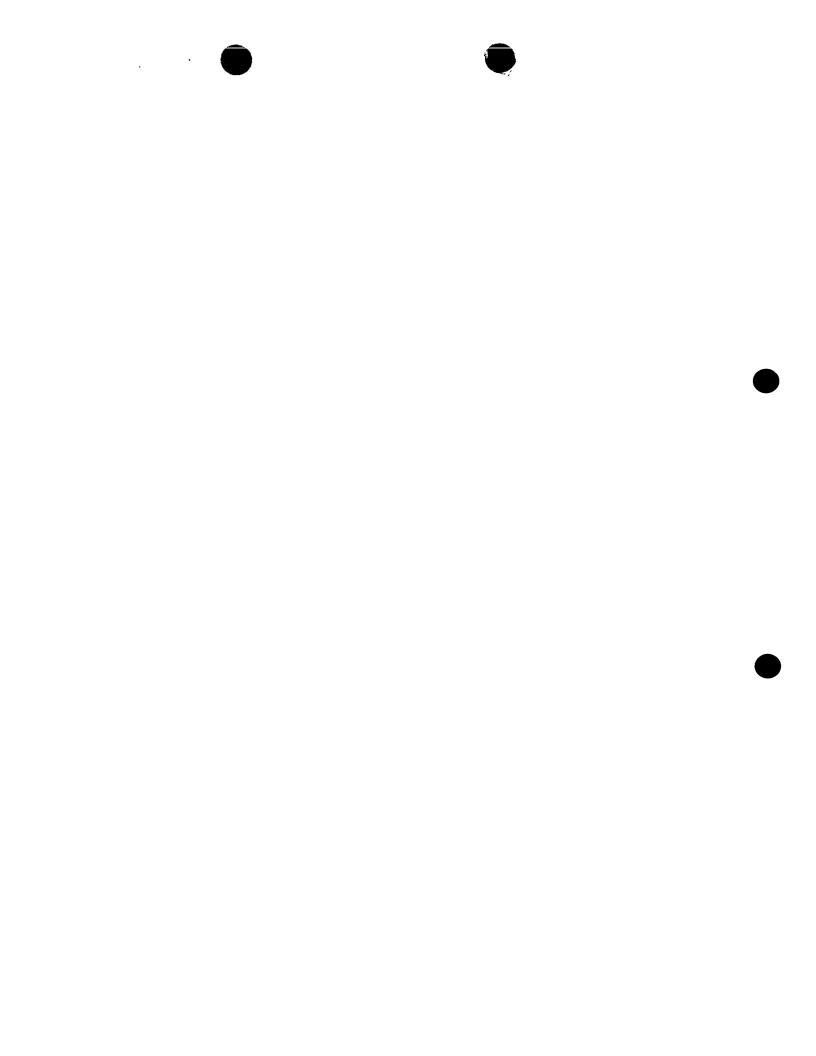
<u>Beispiel 8: 4-[((4Carboxybutyl)-{2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl}amino)-methyl]benzoesäure Hydrochlorid (über Verfahren E)</u>

262.60 mg (0.442 mmol) Methyl 4-[((5-methoxy-5-oxopentyl) {2-[(4-phenethyl-benzyl)oxy]phenethyl} amino)methyl]benzoat aus Bsp. 7 werden in 2 ml Dioxan vorgelegt, mit 0.2 ml 45 prozentiger NaOH versetzt und 18 Stunden auf 60°C erhitzt. Das Dioxan wird unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit 2N HCl auf pH 4 gestellt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. 50 mg des Produkts werden in 2ml Methylenchlorid und 1ml Methanol gelöst, mit 1ml einer 4N Lösung von HCl in Dioxan vesetzt und 1h bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Ether/Petrolether verührt.

Ausbeute: 34.0 mg (56.2 % der Theorie) weiße Kristalle 1 H -NMR (300 MHz, 4 -Methanol): δ = 1.52 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.90 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 4.38 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 6.8-7.3 (m, 13H), 7.55 (d, 2H), 8.05 (d, 2H).

Beispiel 8a: 4-[((4Carboxybutyl)-{2-[(4-phenethylbenzyl)oxy]phenethyl}amino)-methyl]benzoesäure

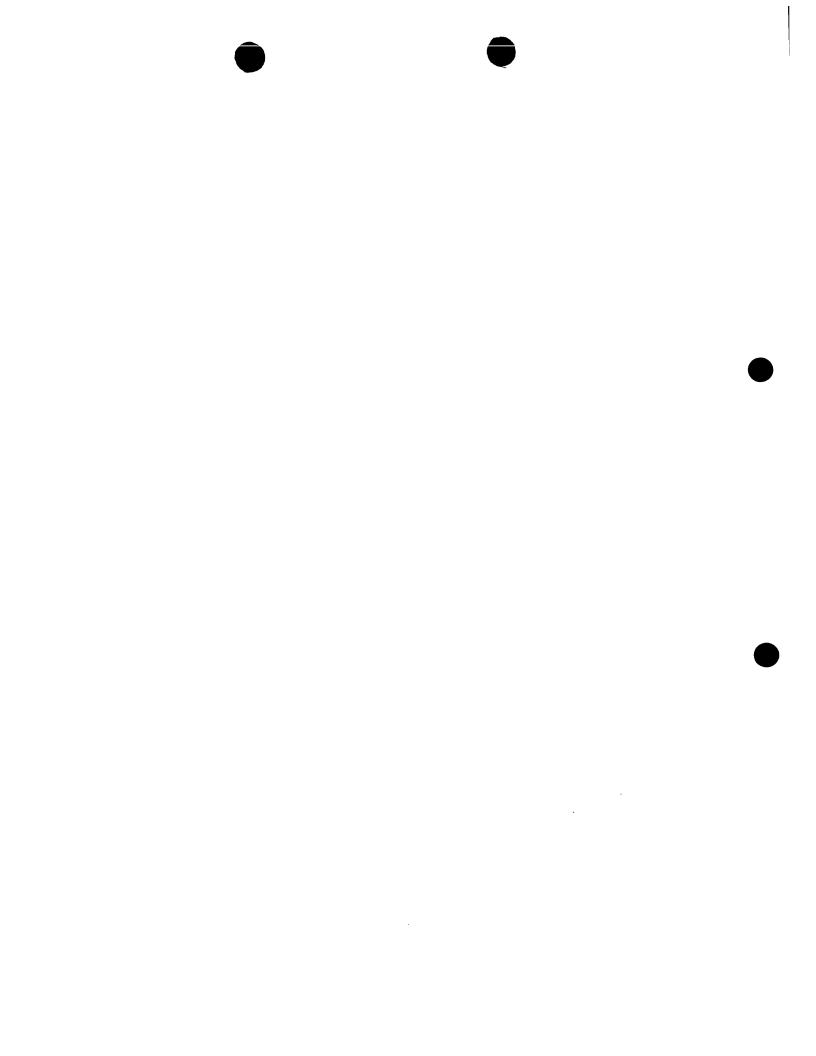
Die freie Carbonsäure wurde auf gleichem Weg, aber ohne den letzten Schritt der Umsetzung mit HCl hergestellt:



¹H -NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ = 1.45 (m, 4H), 2.10 (m, 2H), 2.30-3.60 (m), 5.08 (s, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.00-7.50 (m, 13H), 12.5 (bs).

Auf analoge Weise können folgende Verbindungen hergestellt werden:

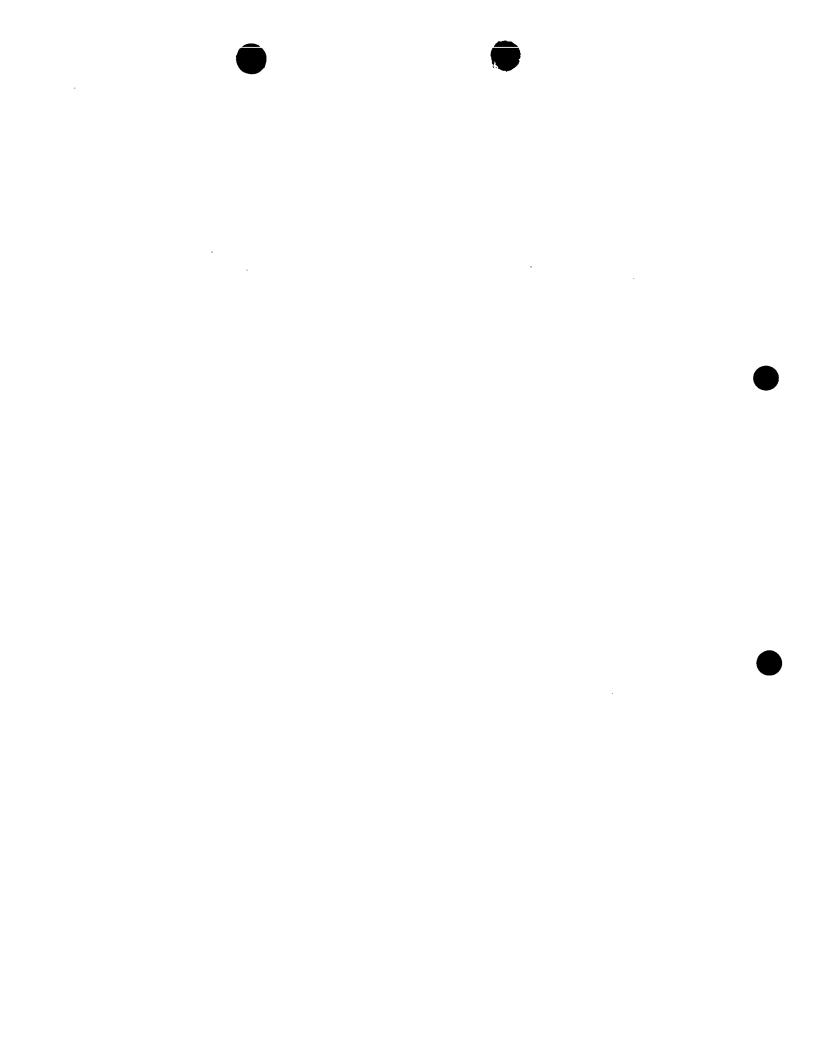
	T	
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl)1) oder LC/MS
		(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
9		2.40(dd), 2.57(m),
(aus I und 5-	, in the second	2.72(m), 3.53(s),
Phenylpentyl-		3.60(s), 3.82(s), 3.82(s)
1-bromid		3.02(0)
über Verfahren		
D)		
}		
10		2 41(44) 2 50()
(aus I und 4-		2.41(dd), 2.59(m),
Phenylbutyl-1-	co de la constantina della con	2.73(m), 3.54(s),
bromid über		3.63(s), 3.84(s), 3.83(s)
Verfahren D)		
11		
(aus 9 über	J J OH	
Verfahren E)		2.45(dd), 2.55(m),
	ОТОН	2.68(m), 3.62(s),
		3.85(t), 12.3(br.s)
	~	



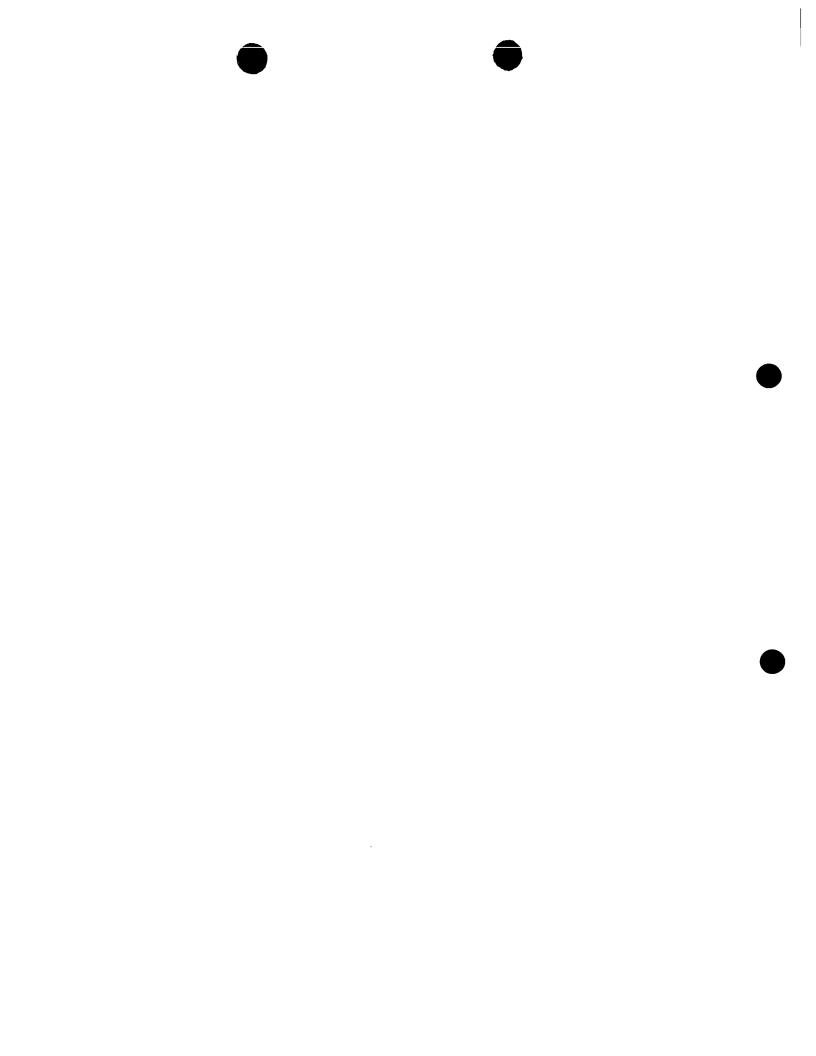
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
12 (aus 10 über Verfahren E)		2.43(dd), 2.57(m), 2.66(m), 3.64(s), 3.87(t), 12.3(br.s)
13 (aus III und 4- (Chlormethyl)- stilben über Verfahren D)		592 (M+1), Rt=4.23
14 (aus I und Allylbromid über Verfahren D)	H _i C O _d	2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 3.89(d)
15 (aus 14 über Verfahren E)	н,с	2.44(dd), 2.56(m), 2.65(m), 3.65(s), 3.87(d), 12.3(br.s)
16 (aus I und 4- (Chlormethyl)- biphenyl über Verfahren D)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 5.08(s)

• •

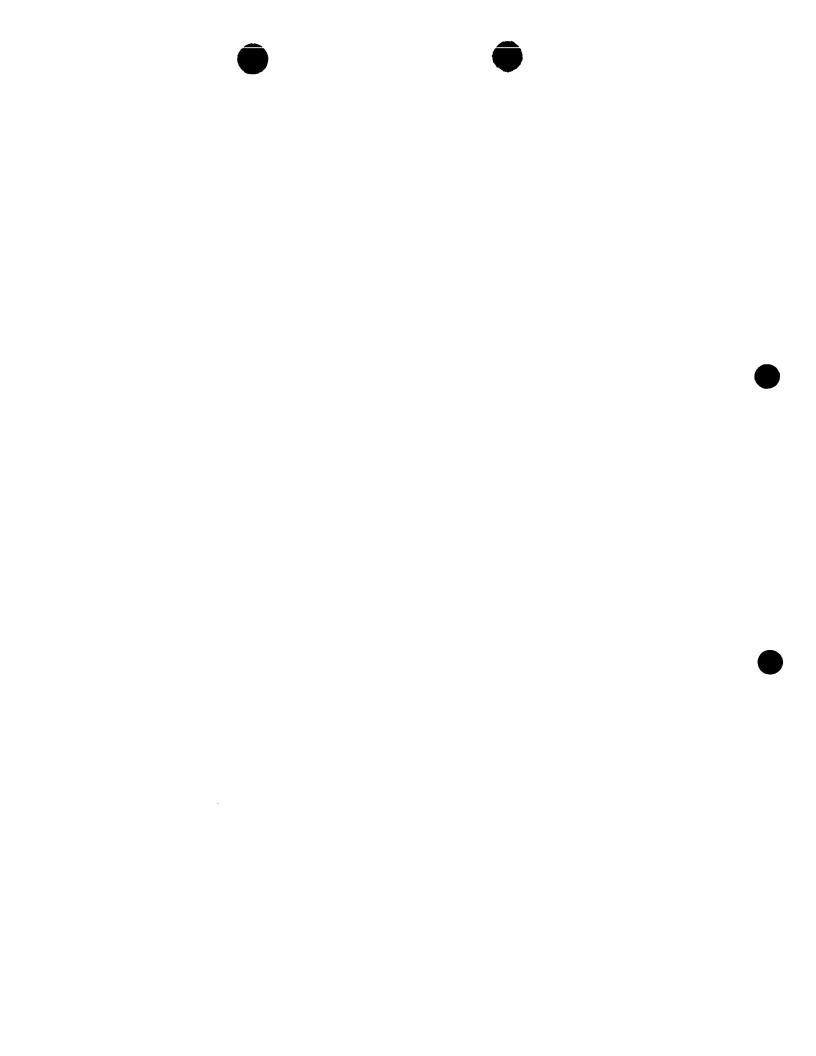
	T	
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
17 (aus I und 4- (4'-Chlor)- phenoxy- benzylchlorid über Verfahren D)		2.42(dd), 2.59(m), 2.73(m), 3.54(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)
18 (aus I und 4- Ethylbenzyl- chlorid über Verfahren D)		2.41(dd), 2.55(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.08(s)
19 (aus I und 4-t- Butylbenzyl- chlorid über Verfahren D)	CH ₃ CH ₃ CH ₃	2.39(dd), 2.59(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)



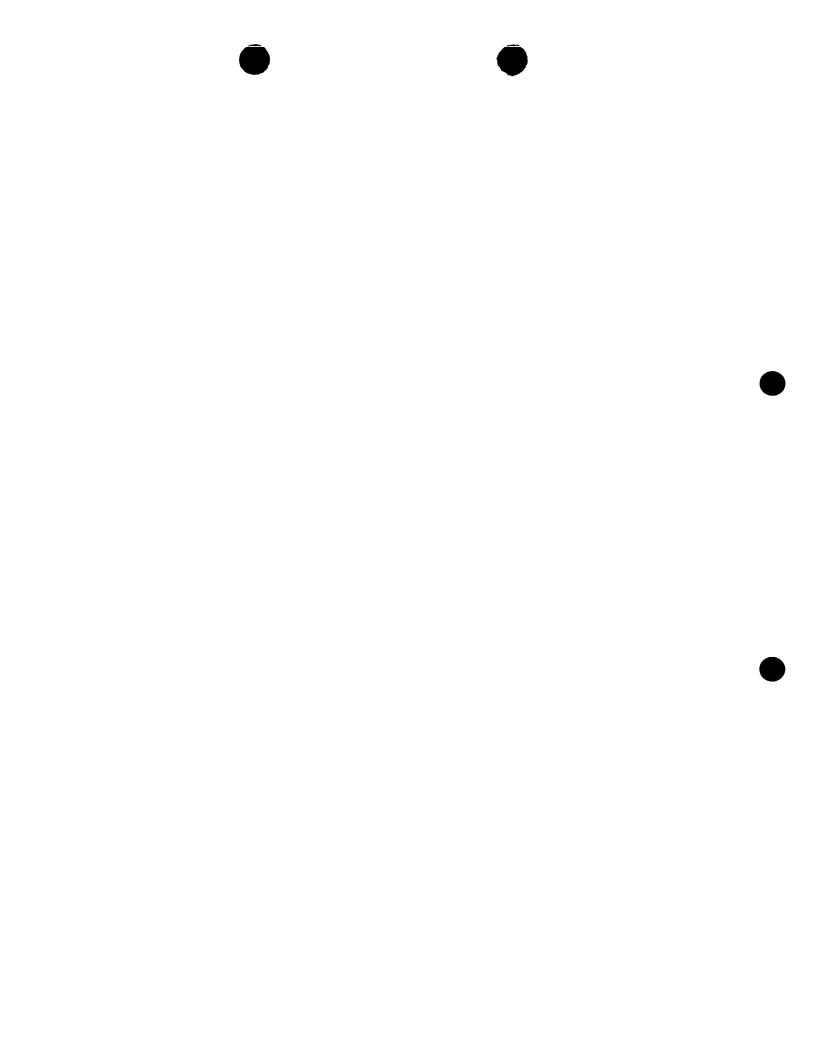
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
20 (aus I und 4- Chlorbenzyl- chlorid über Verfahren D)	Pro Carlo	2.40(dd), 2.55(m), 2.74(m), 3.52(s), 3.55(s), 3.75(s), 5.05(s)
21 (aus I und 4- Phenylmethyl- oxybenzyl- chlorid über Verfahren D)		2.44(dd), 2.58(m), 2.69(m), 3.55(s), 3.64(s), 3.83(s), 5.06(s)
22 (aus I und 4- Methoxy- benzylchlorid über Verfahren D)	QHS O CHS	2.39(dd), 2.59(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)



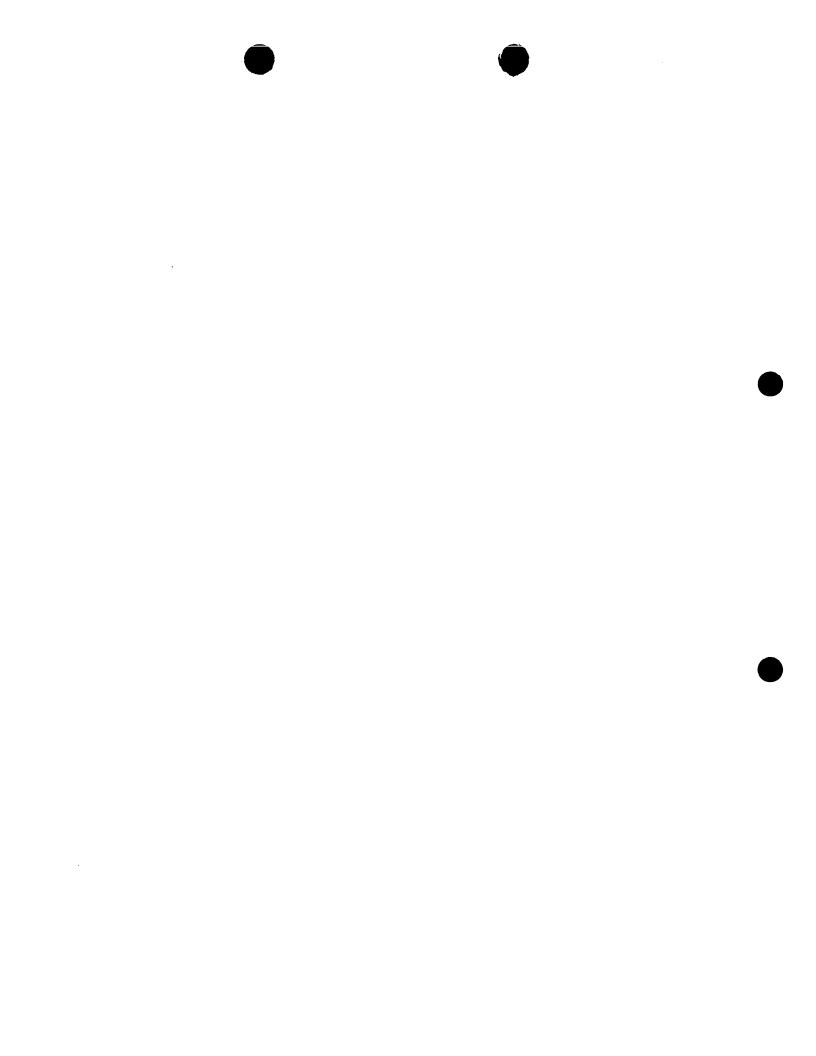
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
23 (aus I und 3- Trifluor- methylbenzyl- chlorid über Verfahren D)		2.42(dd), 2.59(m), 2.73(m), 3.54(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.10(s)
24 (aus I und 4- Allylbenzyl- chlorid über Verfahren D)		2.41(dd), 2.55(m), 2.70(m), 3.55(s), 3.62(s), 3.84(s), 5.08(s)
25 (aus I und 3- Brom-1-propin über Verfahren D)	QH ₂	2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 3.91(d)
26 (aus I und 4- Methylbenzyl- chlorid über Verfahren D)		2.40(dd), 2.57(m), 2.72(m), 3.53(s), 3.60(s), 3.82(s), 5.08(s)



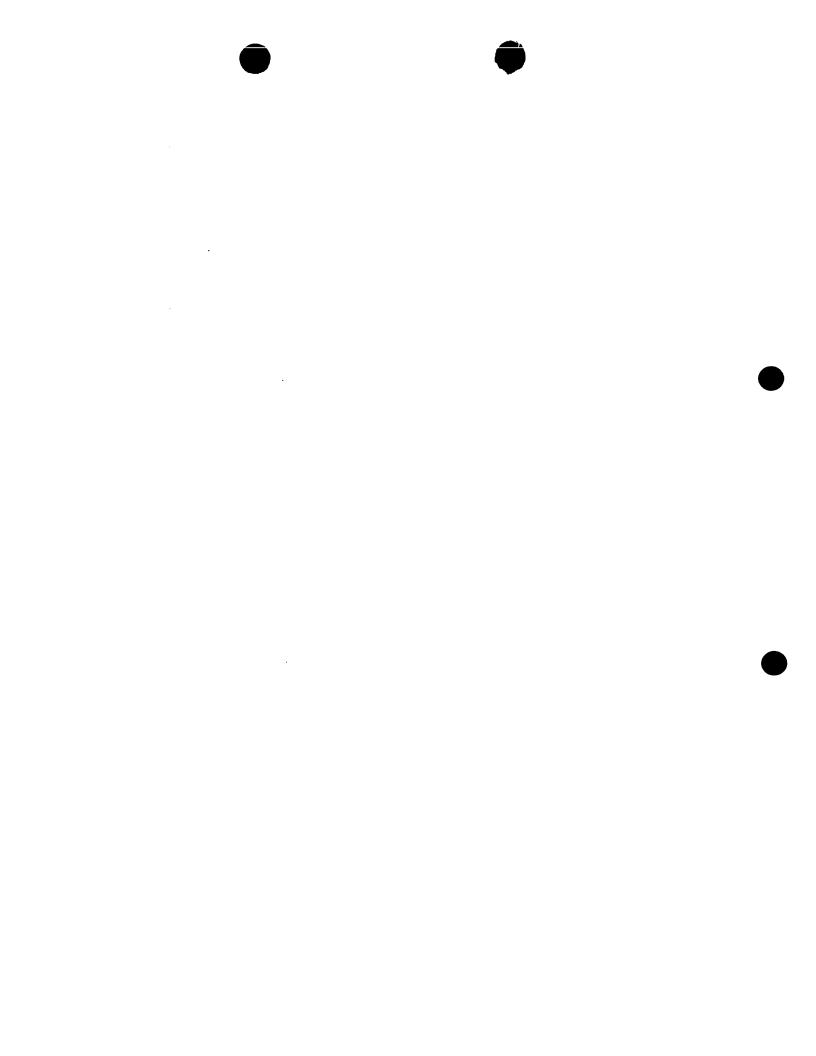
Beispiel	Struktur Ho. 20	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
27 (aus 16 über Verfahren E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)
28 (aus 17 über Verfahren E)	PHO CONTRACTOR OF THE PROPERTY	2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
29 (aus 18 über Verfahren E)	HO ST.	2.40(dd), 2.62(m), 2.72(m), 3.63(s), 5.05(s), 12.3(br.s)
30 (aus 19 über Verfahren E)	HO COLO	2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)



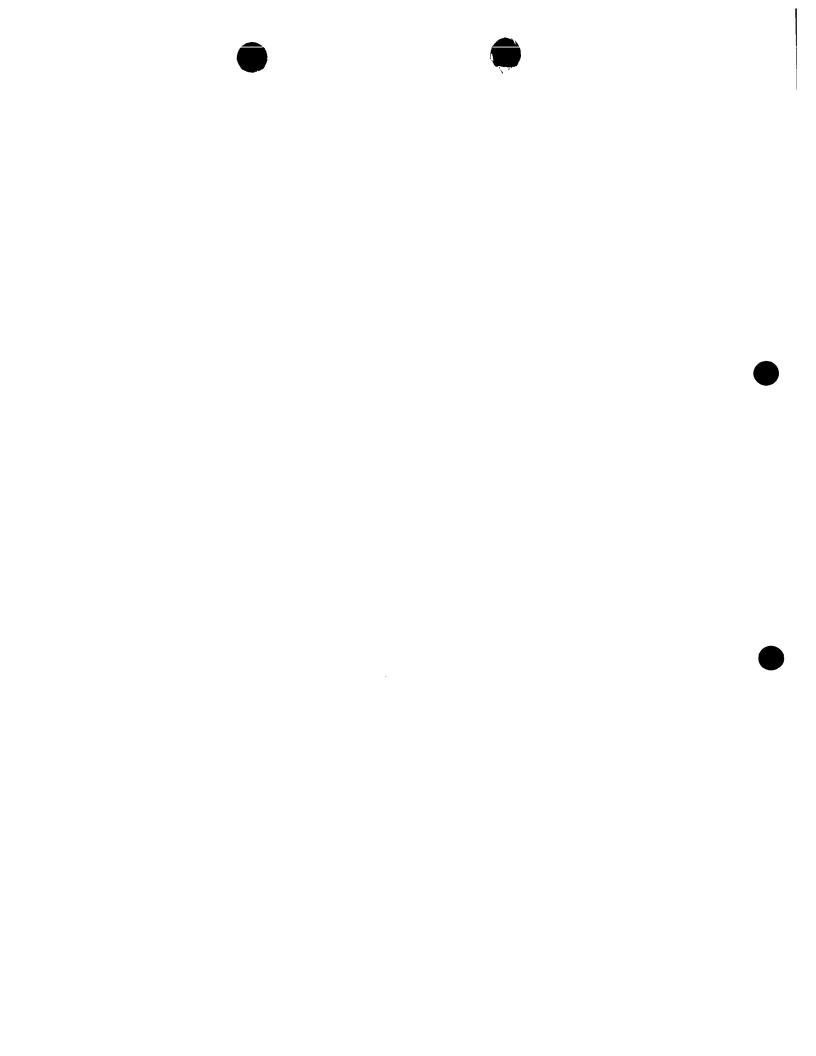
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
31 (aus 20 über Verfahren E)	\$ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\	2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
32 (aus 21 über Verfahren E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
33 (aus 6 über Verfahren E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)
34 (aus 22 über Verfahren E)		2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)



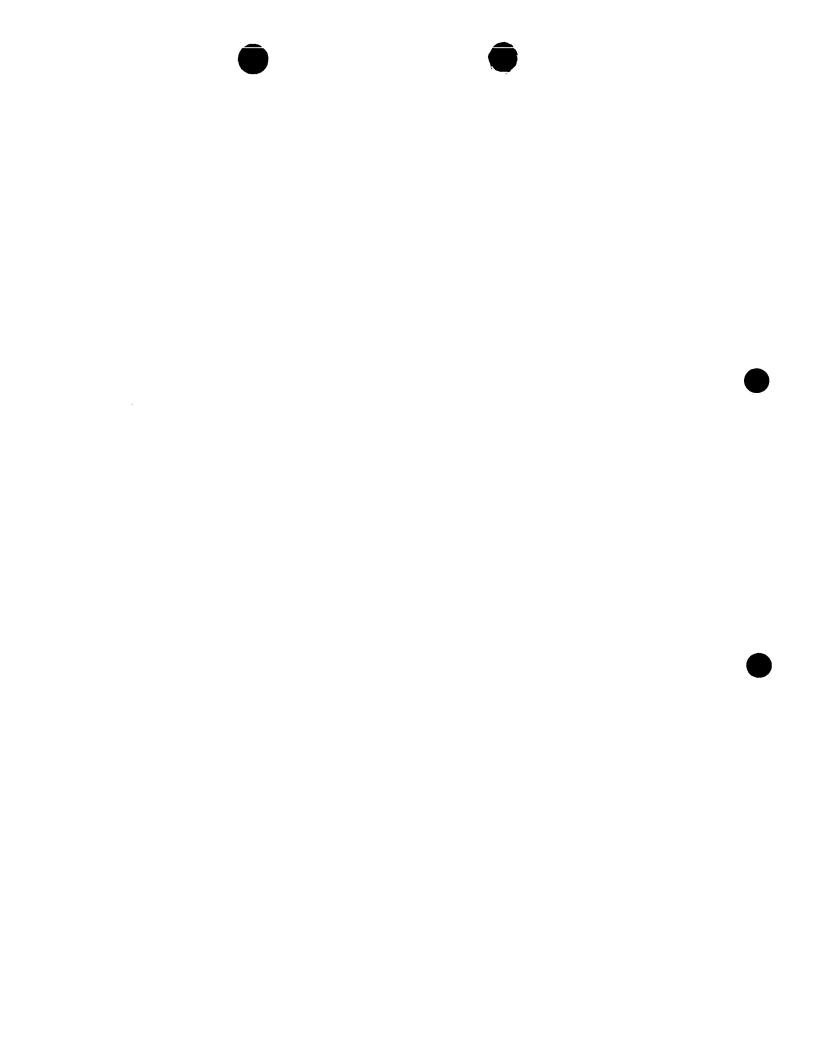
		
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
35 (aus 23 über Verfahren E)	НО ОН СБ,	2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s)
36 (aus 24 über Verfahren E)	HO JO OH	2.43(dd), 2.61(m), 2.75(m), 3.61(s), 5.03(s), 12.3(br.s)
37 (aus 25 über Verfahren E)	HO JO OH OH	2.44(dd), 2.56(m), 2.65(m), 3.65(s), 3.90(d), 12.3(br.s)
38 (aus 26 über Verfahren E)		2.37(dd), 2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)



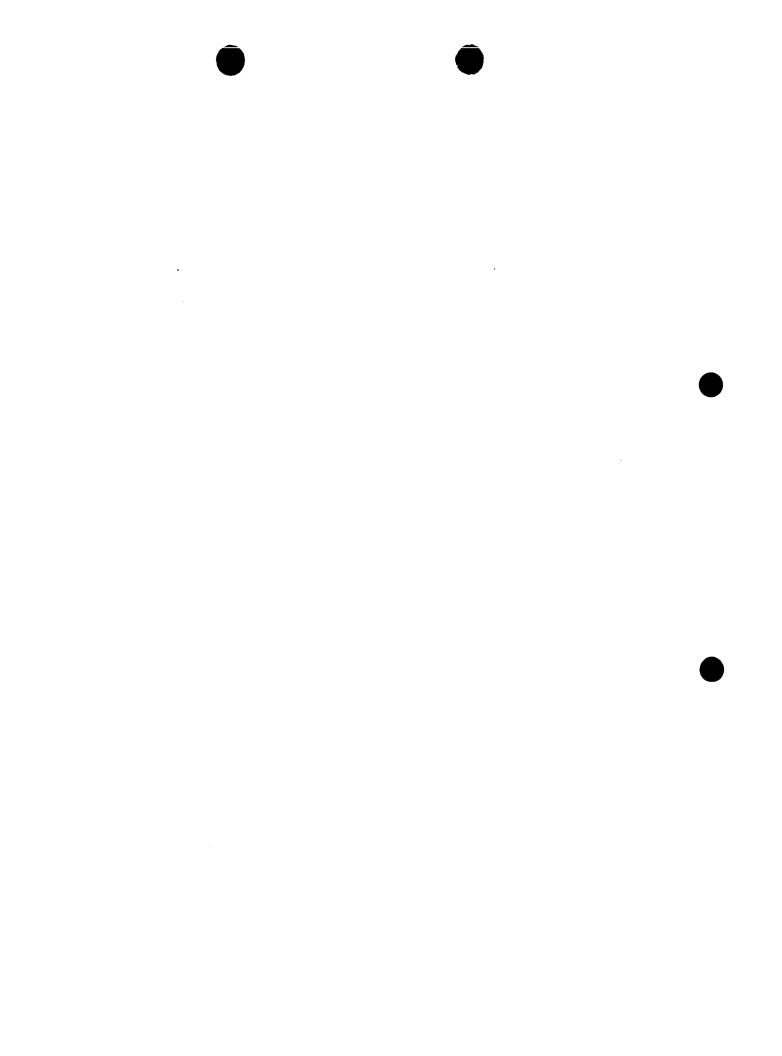
		physikalische Daten:
Deionial		¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl)1) oder LC/M
		(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
39	Q	1.00-1.20 (m), 1.30
(aus V und 6-	1 Dog	1.60 (m), 2.20 (t), 2.30
Bromhexan-		2.70 (m), 3.60 (s), 3.80
säureethylester		(m), 4.00 (q), 6.80 (m)
über Verfahren	64	7.00-7.30 (m), 7.40 (d),
A)		7.90 (d)
		1.22 (m), 1.40 (m), 1.60
40	T TOO OH	(m), 2.15 (t), 2.40-2.60
(aus 39 über		(m), 2.70 (m), 3.65 (s),
Verfahren E)		3.86 (t), 6.75-6.9 (m),
		7.0-7.3 (m), 7.35 (d),
		7.90 (d), 12.30 (bs).
41	Q	546 (M+1), Rt=4.01
(aus V und 4-		
Brombutan-	\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	
säureethylester		
über Verfahren		
A)		
42	Q	544 (M+1), Rt=4.12
(aus V und 4-		
Brom-2-buten-		
säureethylester	<u> </u>	
über Verfahren		
A)		
	**************************************	L



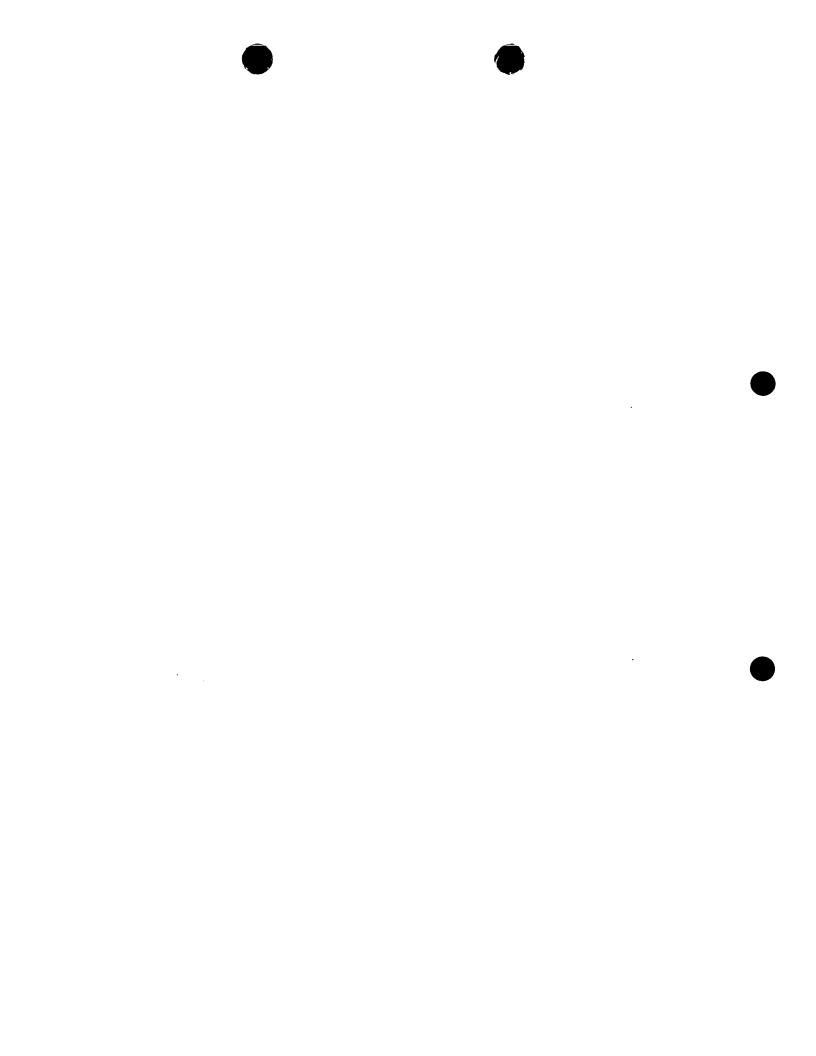
		T
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS
		(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
43		518(M+1), Rt=4.27
(aus V und 3-		
Brompropan-		
säuremethyl-	~	
ester über Ver-		
fahren A)		
44		518(M+1), Rt=4.25
(aus V und 2-		
(3-Brom-		
propyl)malon-) Joan	
säurediethyl-		
ester über Ver-		
fahren A)	·	
45		575(M+1), Rt=4.34
(aus V und N-		
Ethoxycarbon-		
ylmethyl)-2-		
chloracetamid		
über Verfahren	C) 4,c'	
A)		



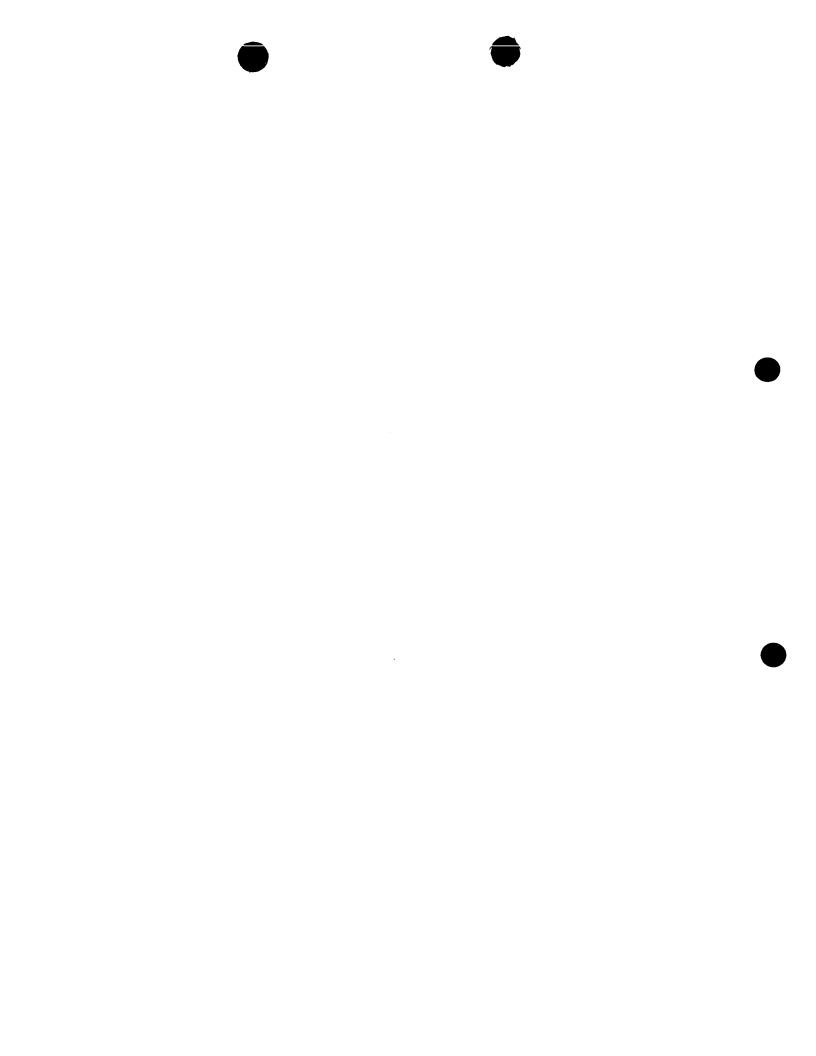
		_
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl)1) oder LC/MS
		(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
		1.35 (m), 1.60 (m), 2.45
46		(s), 2.60 (m), 2.75 (m),
(aus 45 über		3.15 (s), 3.75 (s), 3.85
Verfahren E)	TO OH	(t), 6.7-6.9 (m), 7.0-7.1
		(m), 7.3 (d), 7.45 (d),
	HO	7.85 (d)
47		1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4
(aus VI und 5-		(m), 2.55 (m), 2.60 (m),
Brompentan-	٠	3.65 (s), 3.85 (s), 4.05
säureethylester	HC HC	(q), 6.8-6.9 (m), 7.0 - 7.2
über Verfahren		(m), 7.4 (d), 7.9 (d)
A)		
48		1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4
(aus VI und 6-		(m), 2.55 (m), 2.60 (m),
Bromhexan-		3.65 (s), 3.85 (s), 4.05
säureethylester	*	(q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2
über Verfahren	Ġ ,	(m), 7.4 (d), 7.9 (d)
A)		



Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
49 (aus VII und 6- Bromhexan- säureethylester über Verfahren A)		1.1 (m), 1.4 (m), 2.15 (t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8 (m), 3.63 (s), 3.80 (s), 4.0(q), 5.10 (s), 6.85 (t), 7.0-7.2 (m), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d)
50 (aus 41 über Verfahren E)		504 (M+1), Rt=3.30
51 (aus 42 über Verfahren E)		502 (M+1), Rt=3.34
52 (aus 44 über Verfahren E)	HP OH	562 (M+1), Rt=3.31

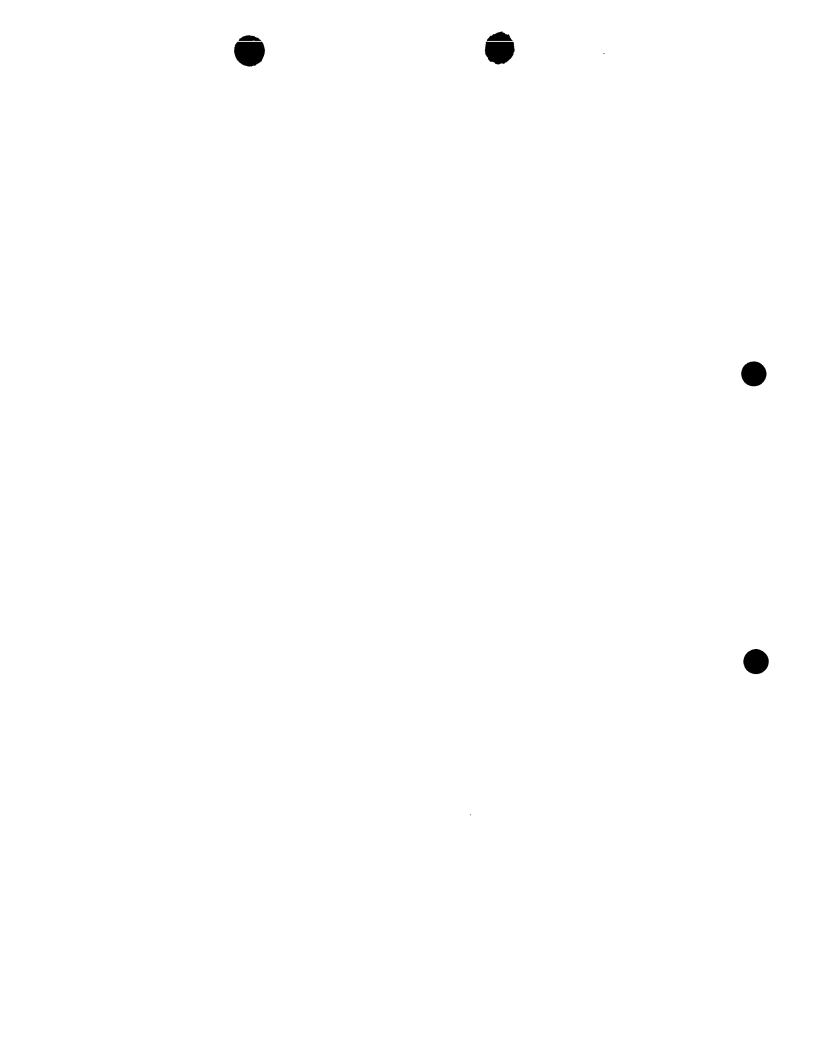


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
53 (aus 43 über Verfahren E)		490 (M+1), Rt=3.34
54 (aus 47 über Verfahren E)	но он но он	1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d), 12.5 (br. S)
55 (aus 48 über Verfahren E)	н _{ус} он	1.0-1.6 (m), 2.2 (t), 2.4 (m), 2.55 (m), 2.60 (m), 3.65 (s), 3.85 (s), 4.05 (q), 6.8-6.9 (m), 7.0-7.2 (m), 7.4 (d), 7.9 (d), 12.5 (br. S)
56 (aus 49 über Verfahren E)	OH OH	1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s)

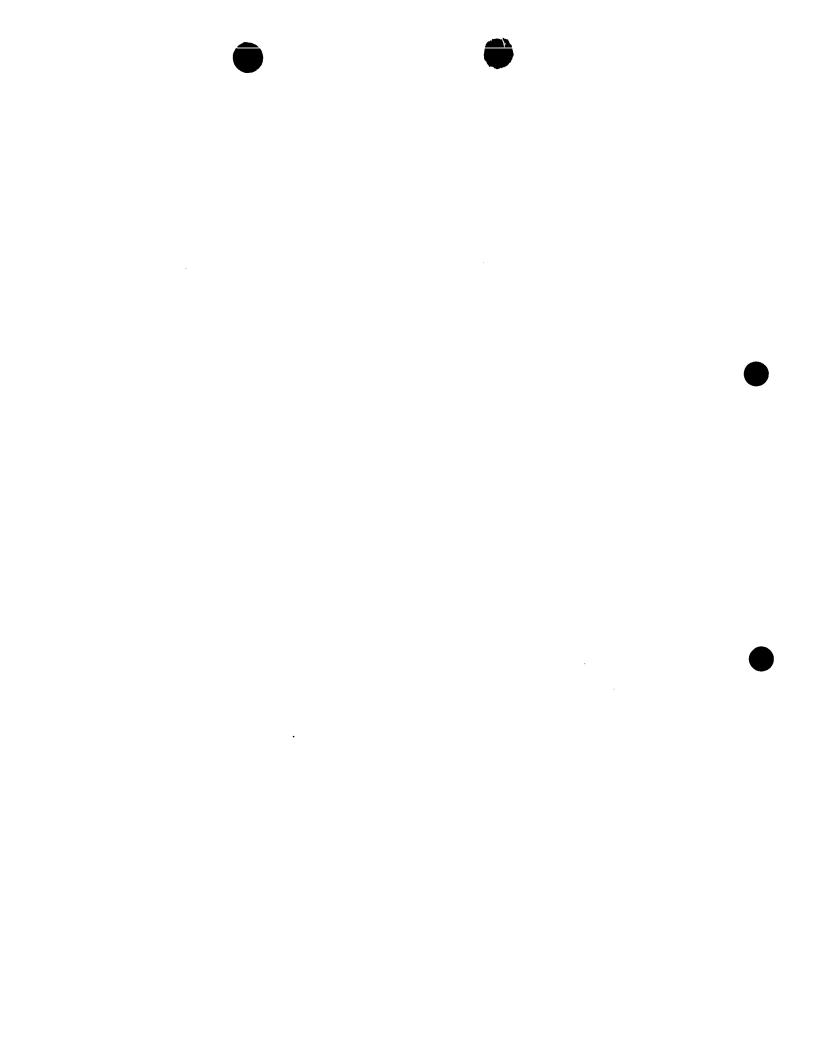


Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
57 (aus 4 über Verfahren E)	O OH	1.4 (m), 2.1 (m), 2.3-2.7 (m), 3.65 (m), 5.05 (s), 7.0-7.8 (m), 12.4 (br. s)
58 (aus I und 4- Cyclohexyl- benzylchlorid über Verfahren D)	H ₃ G ₀ CH ₃ CH ₃	572 (M+1), Rt=3.43
59 (aus I und 4- (4,5,6-Tri- chlorpyrimidin- 2-yl)benzyl- chlorid über Verfahren D)	H ₃ C _C CH ₃ Cl Cl Cl Cl Cl Cl Cl Cl Cl Cl Cl Cl Cl	670 (M+1), Rt=3.39
60 (aus I und 4-(2- Trifluormethyl- thiazol-4-yl)- benzylchlorid über Verfahren D)	H ₃ C ₀ C ₀ C ₁ C ₃ C ₁	641 (M+1), Rt=3.79

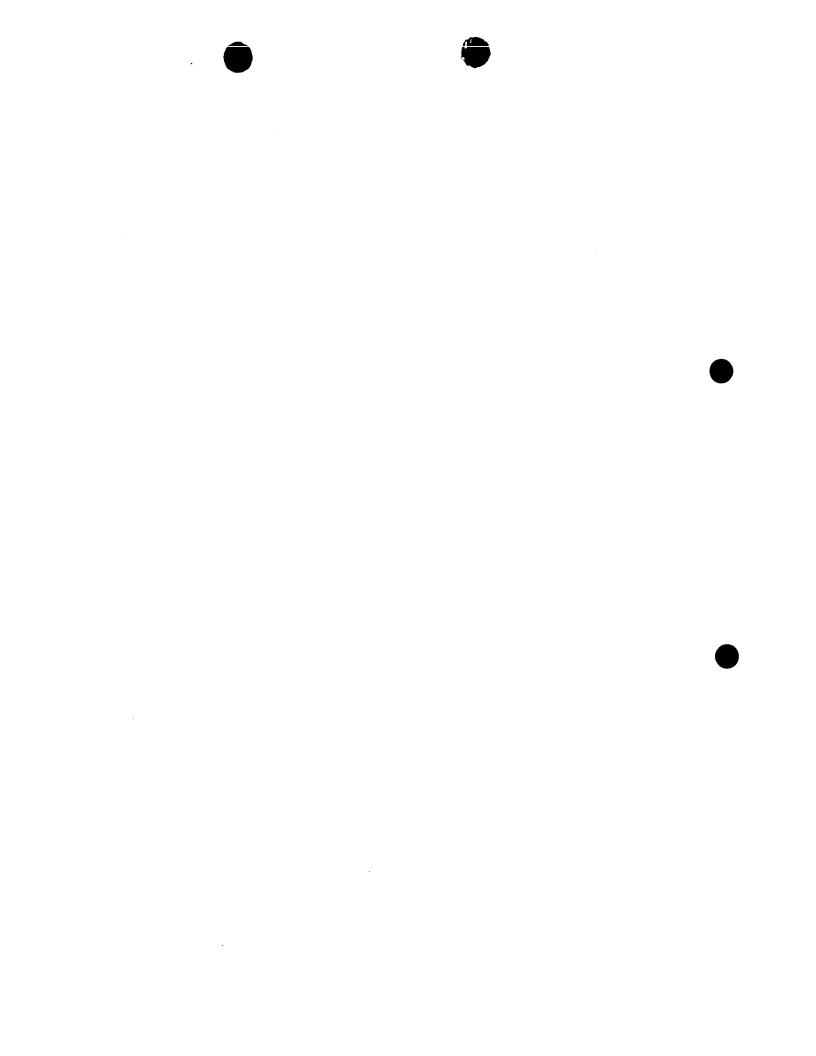
- 117 -



		physikalia I. D.
		physikalische Daten:
Beispiel	Struktur	¹ H-NMR (δ in ppm,
•	Statia	Auswahl)1) oder LC/M
		(Masse/ Retentionszei
61	H ₃ G O	[min]) ²⁾
(aus I und 5-(4-	о,сн,	588 (M+1), Rt=3.45
Methoxyphen-		
1		
yl)-3-chlor-		
methyl-1,2,4-	N=	
oxadiazol über		
Verfahren D)	н, с н, с	
62 (am Y 10	сн,	573 (M+1), Rt=3.51
(aus I und 2-		
Phenyl-4-chlor-		
methylthiazol		
über Verfahren		
D)		
63	н,С	574 (M+1), Rt=3.40
(aus I und 4-		
1,2,3-Thia-		
diazol-4-yl-		
benzylchlorid		
über Verfahren	\$	
D)	N N	



Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
64	H ₃ C	590 (M+1), Rt=3.74
(aus I und 4-	QCH,	3.74
Trifluormethyl-		
mercaptyl-		
benzylchlorid		
über Verfahren	S-CF,	
D)		
65	H,C	600 (M+1), Rt=3.72
(aus I und 4-	CH,	050 (M. 1), RC-5.72
Fluor-3-		
phenoxyben-		
zylchlorid über		
Verfahren D)		
66	н,с	544 (M+1), Rt=3.74
(aus I und 2-		(= =,,=== =,,===
Chlormethyl-		
5,6,7,8-tetra-		
hydronaphtha-		
lin über Ver-		
fahren D)		
67		592 (M+1), Rt=3.70
(aus II und (4-	٥٠٥	
Chlormethyl)-		
stilben über		
Verfahren D)		
<u>-</u>		

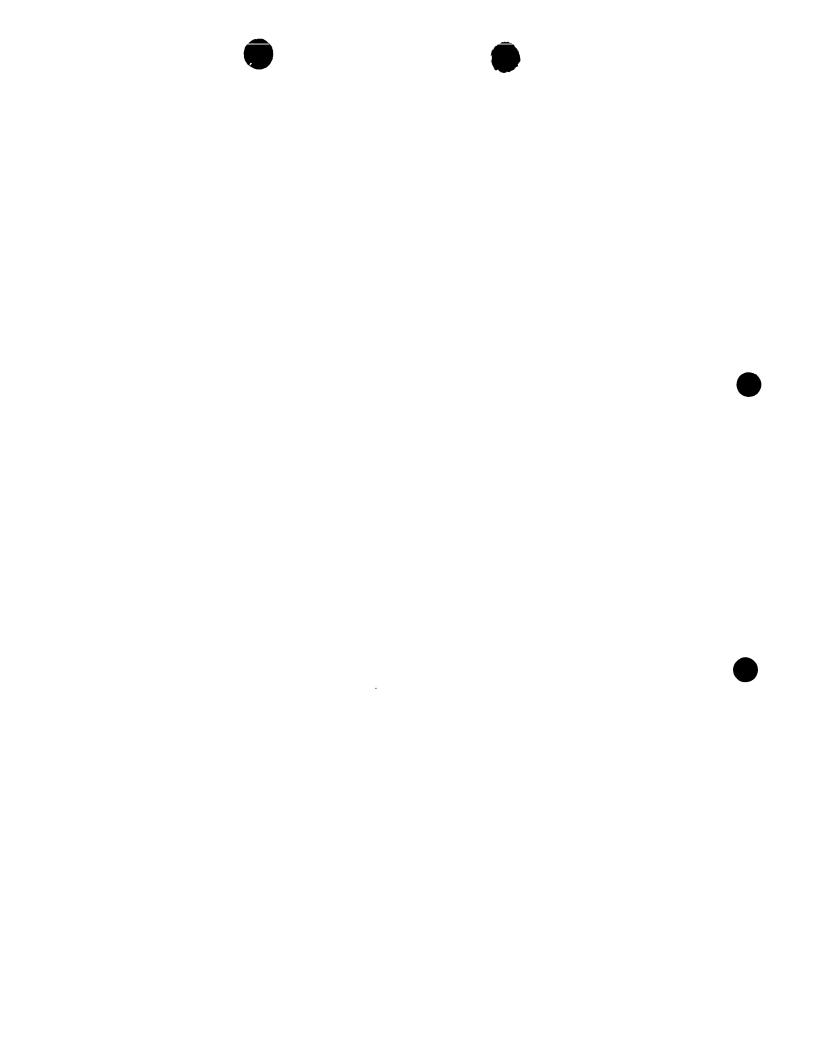


- 120 -

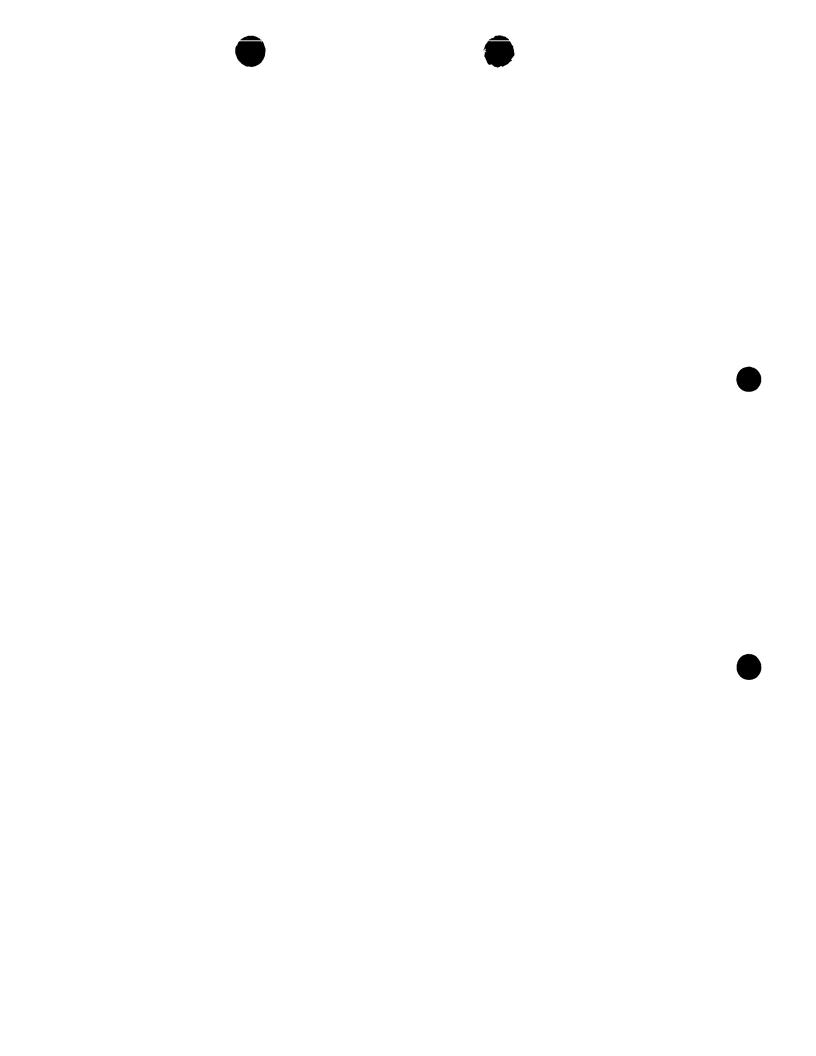
		physikalische Daten:
Reignial	S. 1.	¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl)1) oder LC/MS
		(Masse/Retentionszeit
		[min]) ²⁾
68	Q	1.1 (m), 1.4 (m), 2.15
(aus I und 4-	J T T Co.	(t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8
Nitrobenzyl-		(m), 3.63 (s), 3.80 (s),
chlorid über		4.0(q), 5.10 (s), 6.85 (t),
Verfahren D)	oo'to con	7.0-7.2 (m), 7.4-7.8 (m),
		7.9 (d)
69		594 (M+1), Rt=3.39
(aus 4 und 4-		
Methylphenyl-		
boronsäure		
über Verfahren	Ou,	
F)	Į,	
	но{	544 (M+1), Rt=3.62
70	HO	
(aus 58 über		
Verfahren E)		
	но	643 (M+1), Rt=3.30
71		
(aus 59 über		
Verfahren E)		
· CHAIRCH E)		
ĺ		
	a ^{/ a}	
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	

· .

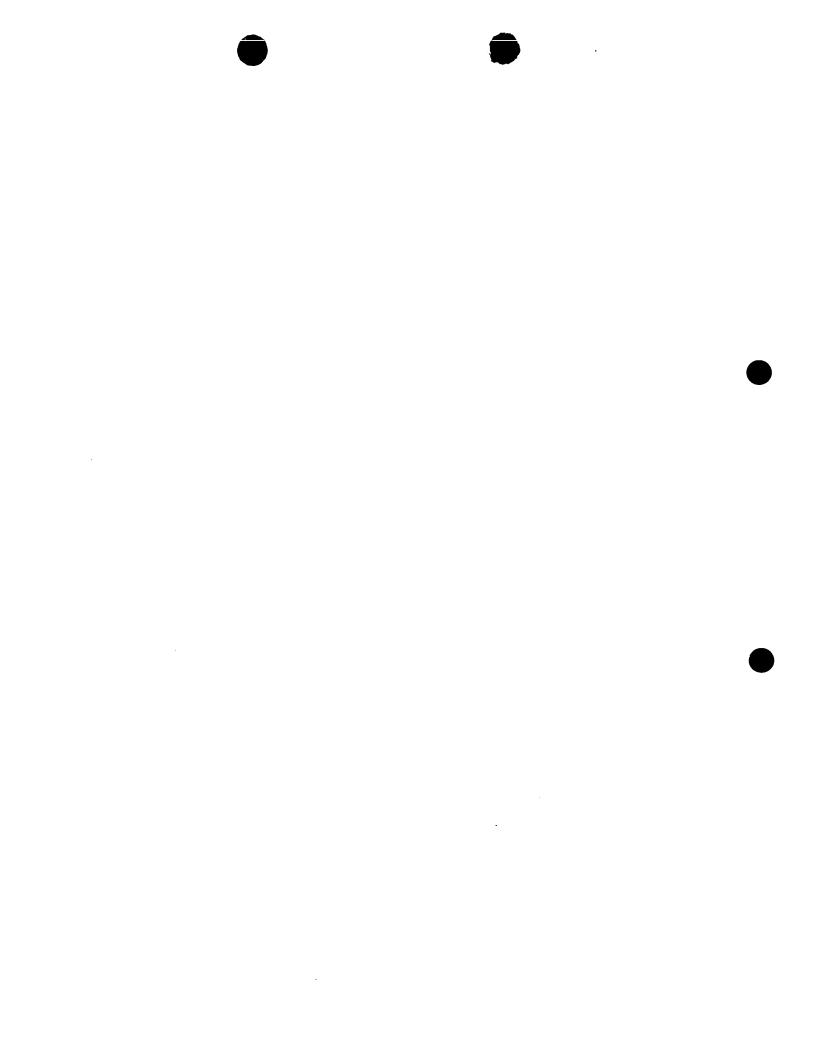
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS
Belapier	2.1_	(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
	,0	612 (M+1), Rt=3.47
	но	012 (1111), 131 3.47
72		
(aus 60 über		
Verfahren E)	N=	
	r'^⊧	
	но{	545 (M+1), Rt=3.18
	HO_	
73		
(aus 62 über		
Verfahren E)	√ n√s	
	но	562 (M+1), Rt=3.39
74		
(aus 64 über		
Verfahren E)		
	s-cf,	
	,0	572 (M+1), Rt=3.40
75	но	3,2 (112.1), 200 3.10
(aus 65 über		
Verfahren E)		
v citatiten E)		·
	F	
L	1	



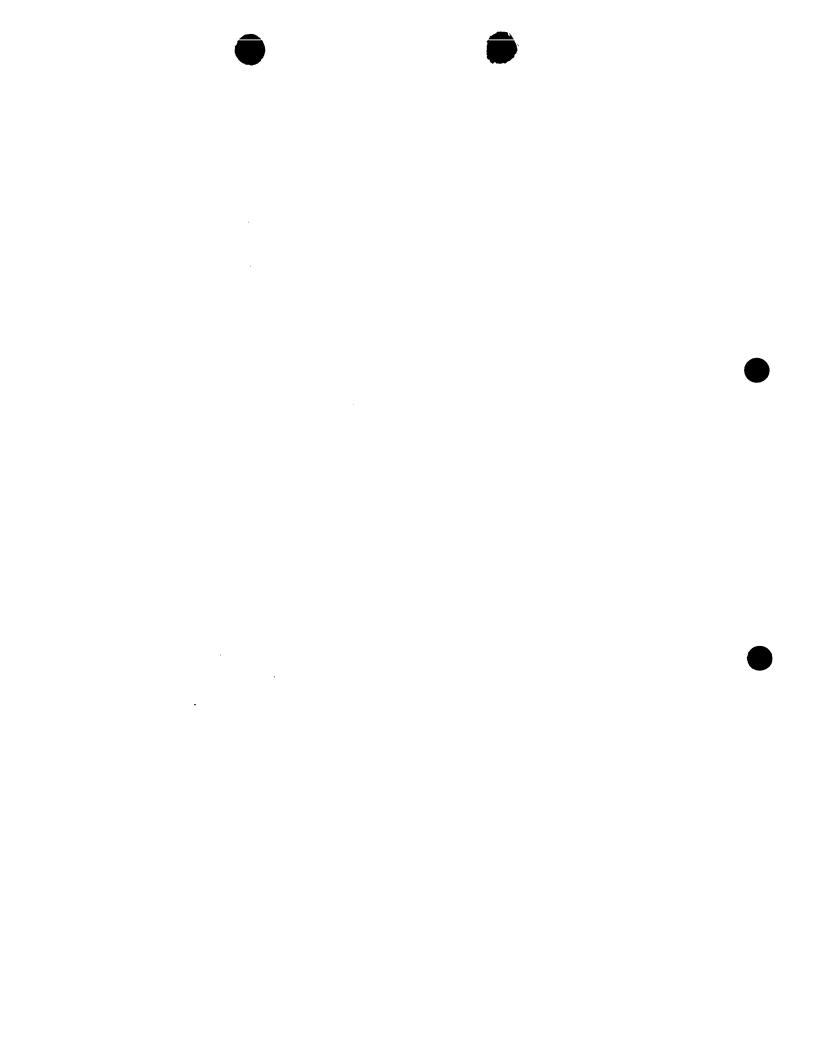
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
76 (aus 66 über Verfahren E)	HO	516 (M+1), Rt=3.38
77 (aus 4 und 4- Methoxyphen- ylboronsäure über Verfahren F)		610 (M+1), Rt=3.41
78 (aus I und 4- Phenylamino- carbonylben- zylchlorid über Verfahren D)	H,C,C,CH,	609 (M+1), Rt=3.39
79 (aus I und 2-(4- Chlorphenyl)4- chlormethyl- thiazol über Verfahren D)	H ₃ C ₂ CH ₃	608 (M+1), Rt=3.43



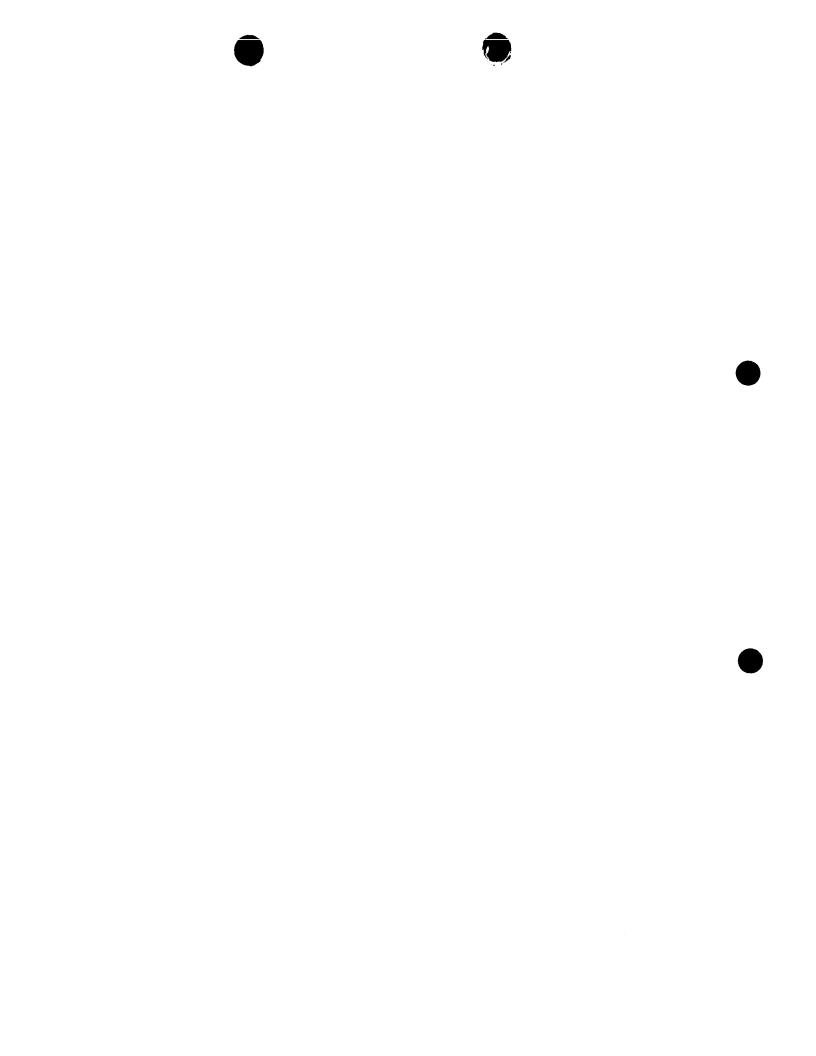
		physikalische Daten:
		1
Daireial	S. 14	¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl)1) oder LC/MS
		(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
	,сн,	654 (M+1), Rt=3.45
80		
(aus I und 4-		
Phenoxybutyl-		
oxybenzyl-		
chlorid über	5	
Verfahren D)	S	
81	H,Ç ,0	582 (M+1), Rt=3.34
(aus I und 3-	°CH,	302 (W11), Rt=3.54
Phenoxy-		
benzylchlorid		
1	A O	
über Verfahren		
D)		
82	N=CH3	628 (M+1), Rt= 3.19
(aus I und 4-		
(4,6-Dichlor-	~ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	
pyrimidin-2-		
yl)-mercapto-	\ ~~°	
benzylchlorid	N— 0-CH,	
über Verfahren		
D)	<i>></i>	
,	CH,	
	<u> </u>	



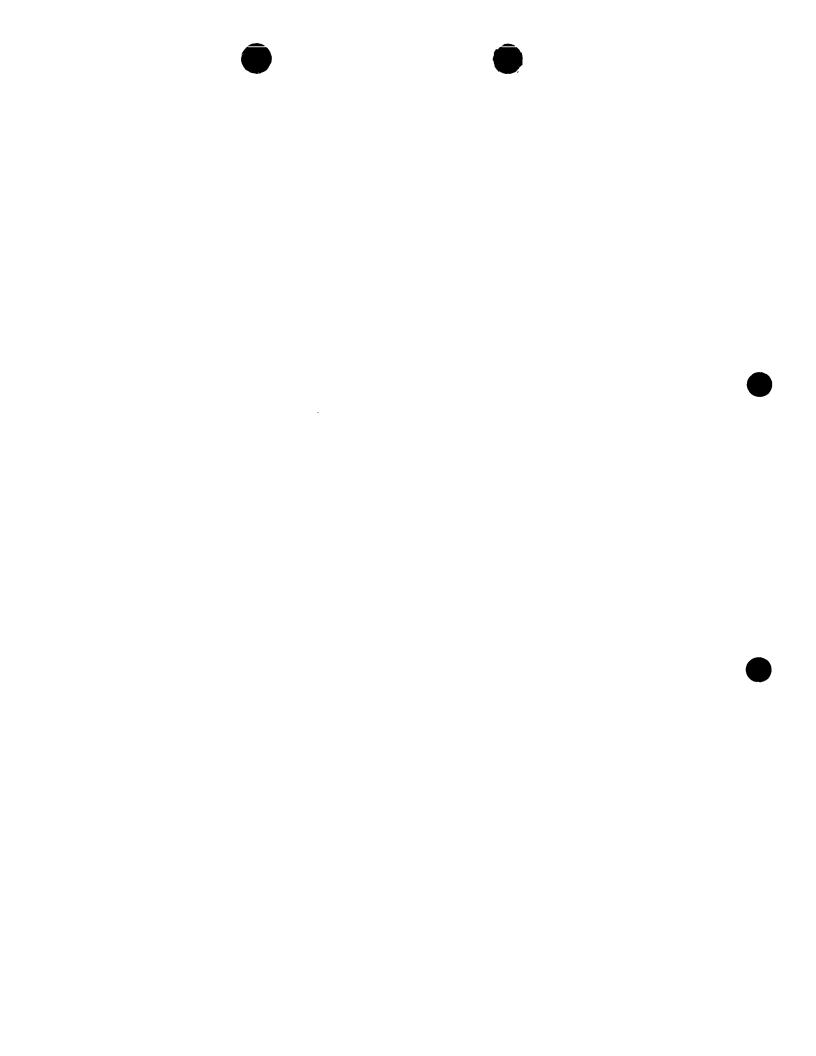
	T	
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS
		(Masse/Retentionszeit
		[min]) ²⁾
83		607 (M+1), Rt=3.22
(aus I und 4-(4-		
Cyanophen-	у	
oxy)benzyl-		
chlorid über		
Verfahren D)	CH,	
84		650 (M+1), Rt= 4.01
(aus I und 4-(4-		030 (WI+1), Rt= 4.01
Trifluormeth-		
ylphenoxy-	Q.J	
benzylchlorid		:
über Verfahren		
D)	₹.	
2)	€	
85	96	658 (M+1), Rt= 3.85
(aus I und 4-(4-		
Tolylsulfonyl-		
methylbenzyl-		
bromid über	у— °-ы	
Verfahren D)		
	3	



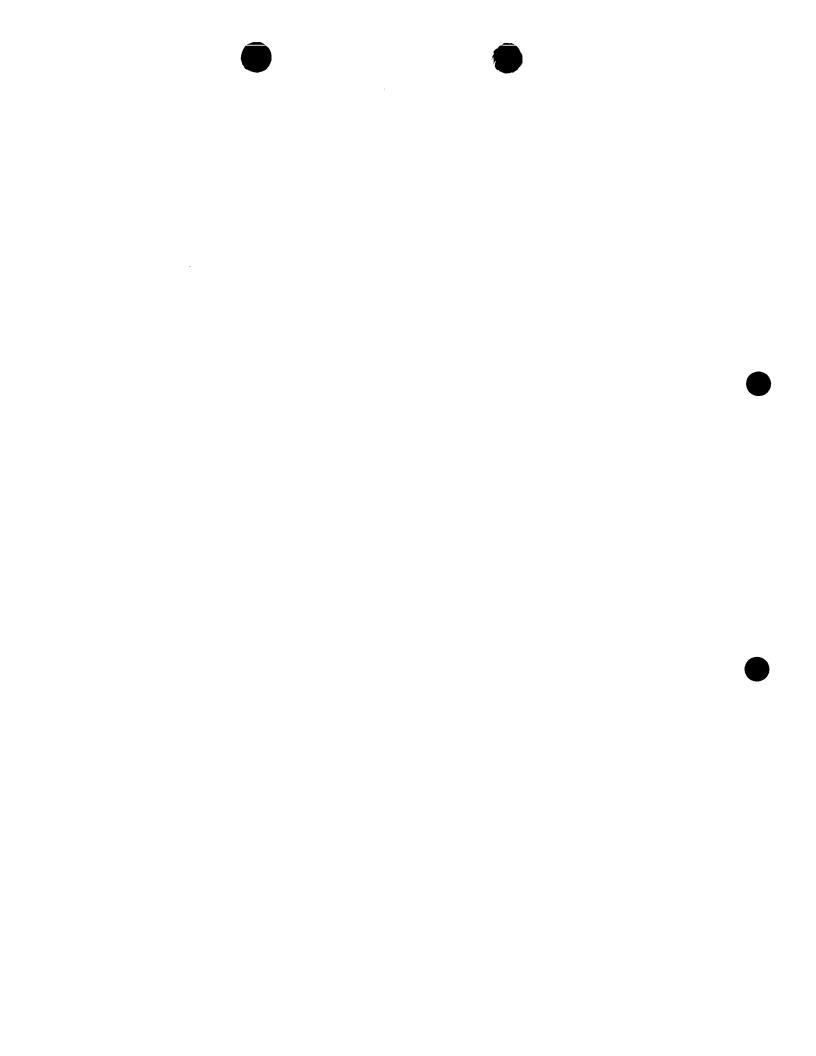
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
86 (aus 84 über Verfahren E)	F F O OH	622 (M+1), Rt= 3.62
87 (aus 5 über Verfahren E)	C C C C C C C C C C C C C C C C C C C	1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s)
88 (aus 77 über Verfahren E)	OH,	1.2 (m), 1.4 (m), 1.7 (m), 2.1 (t), 3.0-3.3 (m), 3.9 (s), 4.4 (s), 5.15 (s), 7.0-7.8 (m), 8.0 (d), 12.5 (br. s)



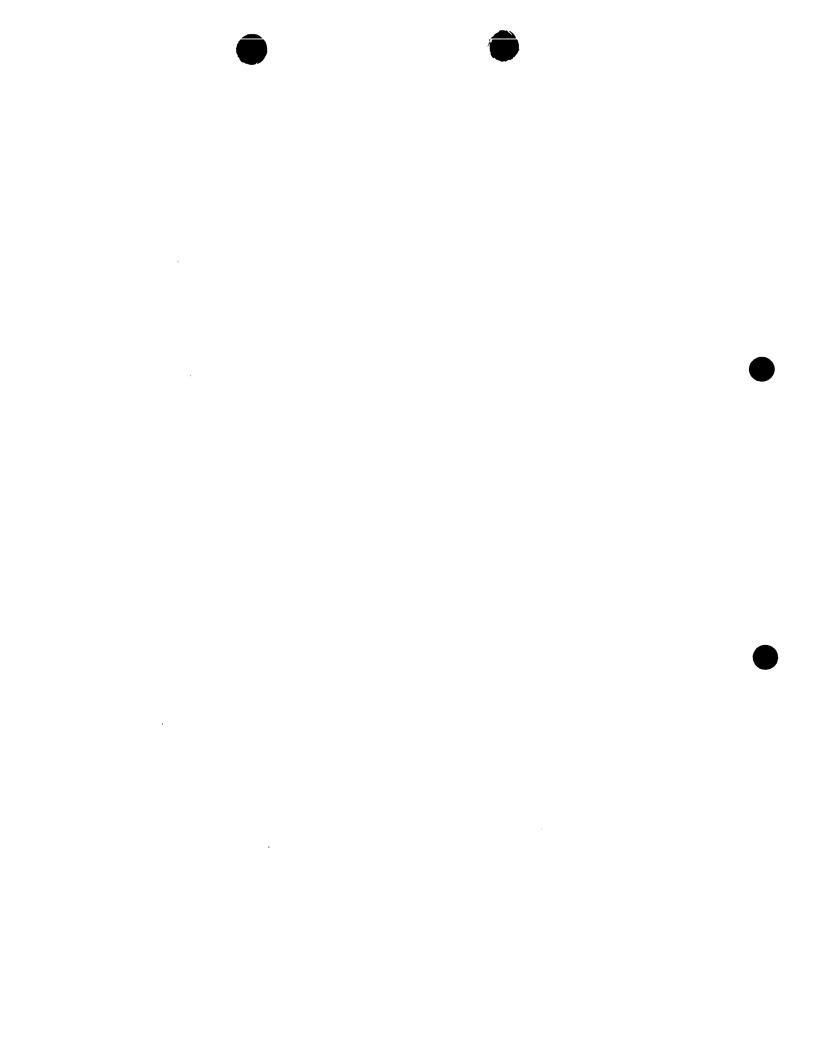
Beispiel 89 (aus 4 und 3- Thiophen- boronsäure	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾ 586 (M+1), Rt=4.21
über Verfahren F)		
90 (aus 4 und 3- Chlorphenyl- boronsäure über Verfahren F)		615 (M+1), Rt= 4.19
91 (aus 4 und 3- Methylcarbon- ylaminophenyl- boronsäure über Verfahren F)	CH ₃ CH ₃ CH ₃	637 (M+1), Rt= 4.30
92 (aus 4 und 2- Methoxyphen- ylboronsäure über Verfahren F)		610 (M+1), Rt= 4.25



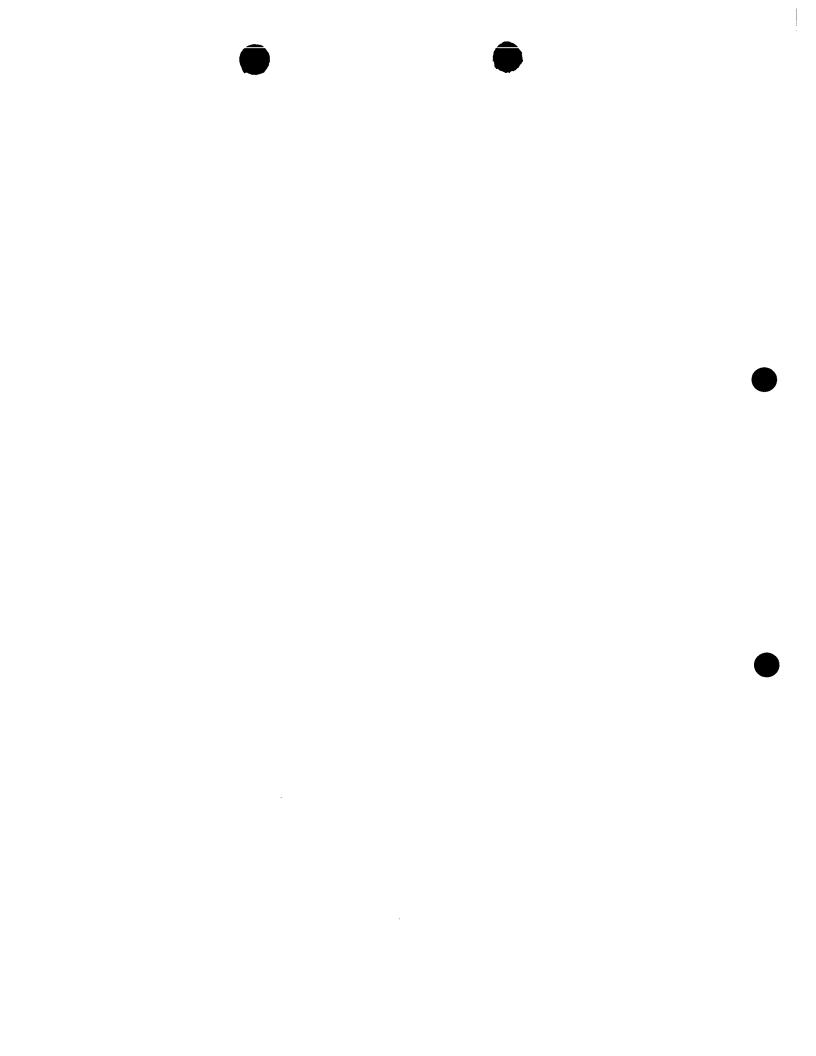
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS
Delapiei	<u> </u>	(Masse/ Retentionszeit
-		[min]) ²⁾
	ં ભ ભ	
93	الم مي الم	625 (M+1), Rt= 4.19
(aus 4 und 3-		
Nitrophenyl-		
boronsäure	\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	
über Verfahren		
F)	>	
94	F J	649 (M+1), Rt= 4.25
(aus 4 und 2,4-		
Dichlorphenyl-		
boronsäure		
über Verfahren		
F)	~	
95	م م	594 (M+1), Rt= 4.33
(aus 4 und 3-		
Methylphenyl-	l "	
boronsäure		
über Verfahren		
F)		
96	94, 94,	633 (M+1), Rt= 4.23
(aus 4 und 3-	l Įį.	
Chlor-4-fluor-		
phenylboron-		
säure über Ver-		
fahren F)		



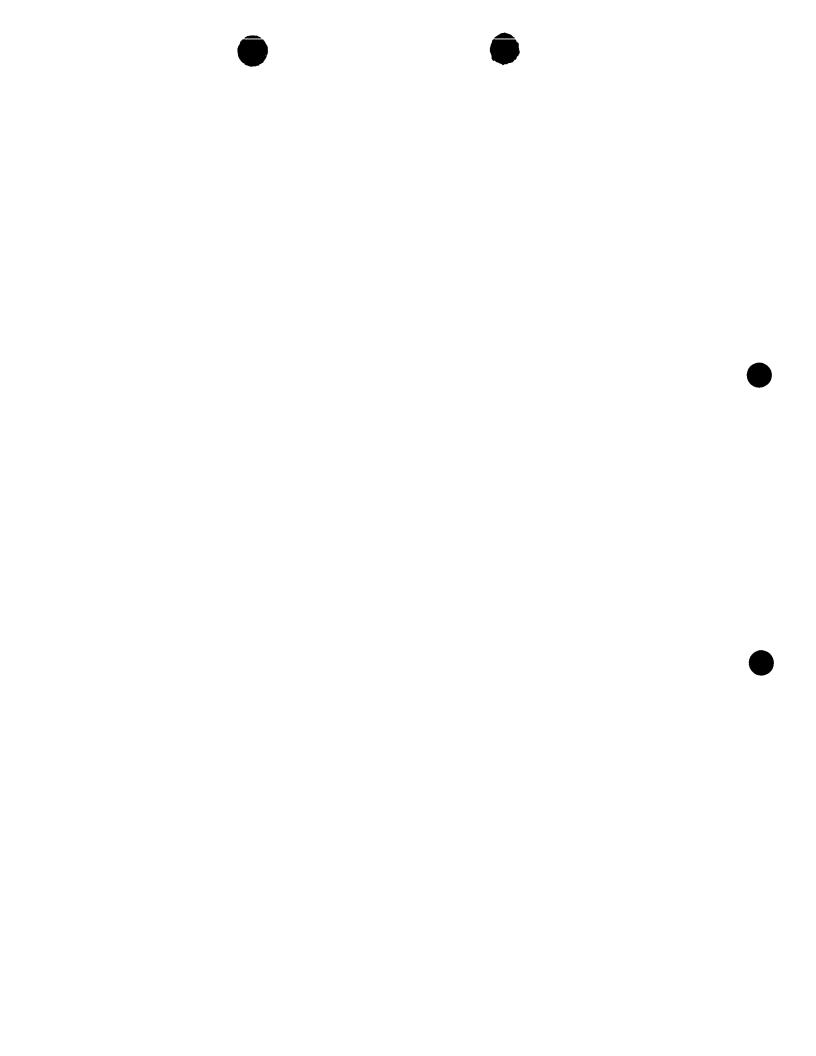
Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾
97	ભુ, ભુ,	595 (M+1), Rt= 3.23
(aus 4 und 3-		(- 2,,
Aminophenyl-		
boronsäure	NH2	
über Verfahren		
F)		
98		582 (M+1), Rt=3.45
(aus V und 4-	No.	
(2-Bromethyl-	° / W	
oxy)benzoe-		
säuremethyl-	ОН	
ester über Ver-		
fahren A und		
E)		
00	O_OH	550 (M+1), Rt= 3.38
99 (aus 67 über		
Verfahren E)	CON CHOH	
· Cramen L)	Ö	



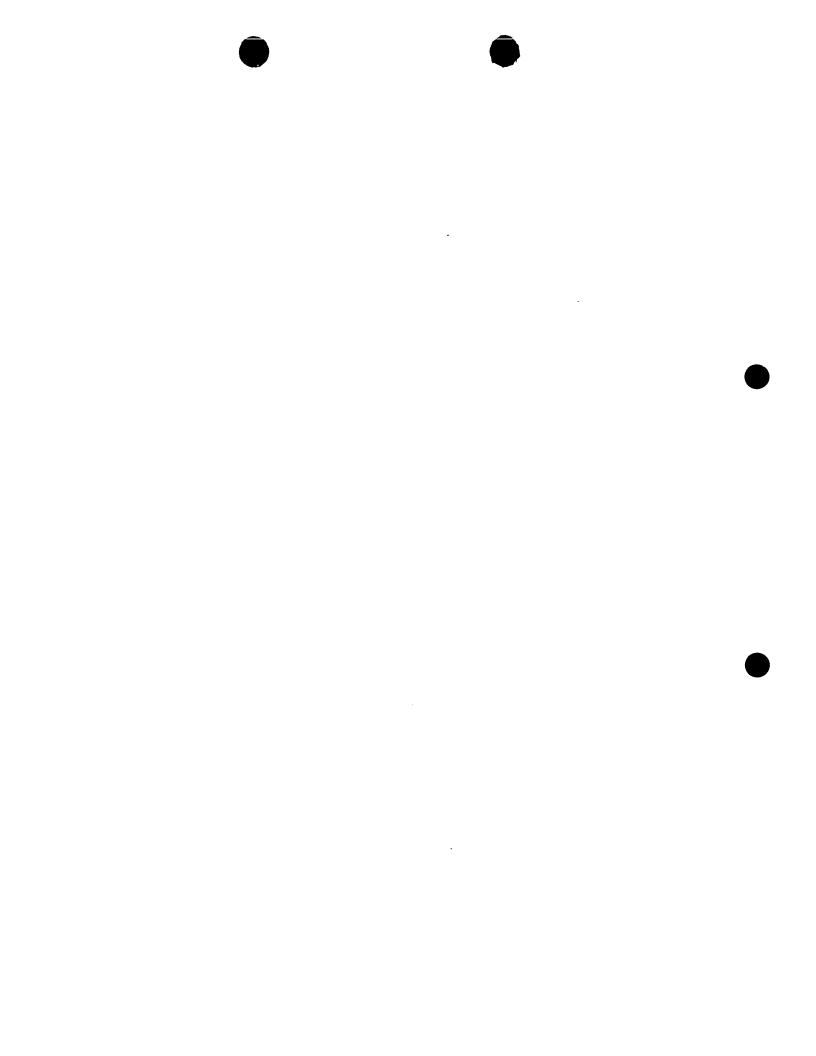
se/Retentionszeit [min]) ²⁾ 1.30 (t, 3H), 1.50-2.00 (m, 10H), 2.50 (m, 1H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 6.70-6.90 (m			T
Beispiel Struktur wahl) ¹⁾ oder LC/MS (Mas se/Retentionszeit [min]) ²⁾ 1.30 (t, 3H), 1.50-2.00 (m, 10H), 2.50 (m, 1H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H). 101 (aus IX und Octylchlorid über Verfahren D) 102 (aus 100 über Verfahren E) 102 (aus 100 über Verfahren E) 104 105 107 108 109 109 109 109 109 109 109			
se/Retentionszeit [min]) ²⁾ 1.30 (t, 3H), 1.50-2.00 (m, 10H), 2.50 (m, 1H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 15H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (t, 3H), 3.80-3.90 (m, 4H). 101 (aus IX und Octylchlorid über Verfahren D) 102 (aus 100 über Verfahren E) 102 (aus 100 über Verfahren E) 104 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30			¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
100 (aus IX und 4- Cyclohexylbenzylchlorid über Verfahren D) 101 (aus IX und Octylchlorid über Verfahren D) 102 (aus 100 über Verfahren E) 102 (aus 100 über Verfahren E) 100 (aus IX und Octylchlorid über Verfahren D) 101 (aus IX und Octylchlorid über Verfahren D) 102 (aus 100 über Verfahren E) 103 (in, 5H), 1.50-2.00 (m, 1H), 2.90 (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H). 104 105 (in, 5H), 1.60-1.20 (m, 5H), 1.60-1.90 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30	Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
100 (aus IX und 4- Cyclohexylbenzylchlorid über Verfahren D) 101 (aus IX und Octylchlorid über Verfahren D) 102 (aus 100 über Verfahren E) 102 (aus 100 über Verfahren E) 108 1090 (m, 11), 2.50 (m, 11), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 15H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (t, 3H), 3.80-3.90 (m, 7H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H). 1.40-1.20 (m, 5H), 1.60- 1.90 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30			se/Retentionszeit [min]) ²⁾
(aus IX und 4- Cyclohexylbenzylchlorid über Verfahren D) (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m,8H), 8.00 (m, 4H). 0.90 (m, 3H), 1.20-1.80 (m, 15H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (t, 3H), 3.80-3.90 (m, 7H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H). 102 (aus 100 über Verfahren E) 104 105 106 107 108 109 (m, 5H), 1.60- 1.90 (m, 5H), 1.60- 1.90 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30			1.30 (t, 3H), 1.50-2.00 (m,
Cyclohexylbenzylchlorid über Verfahren D) (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m,8H), 8.00 (m, 4H). (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m,8H), 8.00 (m, 4H). (m, 15H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (t, 3H), 3.80-3.90 (m, 7H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H). (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.20 (m, 15H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (t, 3H), 3.80-3.90 (m, 7H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H). (m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.20 (m, 15H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (t, 3H), 3.80-3.90 (m, 7H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 5H), 1.60-1.90 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30	100		10H), 2.50 (m, 1H), 2.90
benzylchlorid über Verfahren D) (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m,8H), 8.00 (m, 4H). 0.90 (m, 3H), 1.20-1.80 (m, 15H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (t, 3H), 3.80-3.90 (m, 7H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H). 102 (aus 100 über Verfahren E) 104 (aus 100 über Verfahren E) 0.90 (m, 3H), 1.20-1.80 (m, 15H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (t, 3H), 3.80-3.90 (m, 7H), 4.05 (t, 2H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).	(aus IX und 4-		(m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95
über Verfahren D) 7.10-7.40 (m,8H), 8.00 (m, 4H). 0.90 (m, 3H), 1.20-1.80 (m, 15H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (t, 3H), 3.80-3.90 (m, 7H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H). 102 (aus 100 über Verfahren E) 104 105 107 109 109 109 109 109 109 109	Cyclohexyl-		(m, 5H), 4.40 (q, 2H), 5.00
D) 4H). 0.90 (m, 3H), 1.20-1.80 (m, 15H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (t, 3H), 3.80-3.90 (m, 7H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H). 102 (aus 100 über Verfahren E) 104 105 106 1.40-1.20 (m, 5H), 1.60-1.90 (m, 5H), 1.60-1.90 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30	benzylchlorid	OEt	(s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H),
101 (aus IX und Octylchlorid über Verfahren D) 102 (aus 100 über Verfahren E) 102 (aus 100 über Verfahren E) 0.90 (m, 3H), 1.20-1.80 (m, 15H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (t, 3H), 3.80-3.90 (m, 7H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H). 1.40-1.20 (m, 5H), 1.60- 1.90 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30	über Verfahren		7.10-7.40 (m,8H), 8.00 (m,
101 (aus IX und Octylchlorid über Verfahren D) (m, 15H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (t, 3H), 3.80-3.90 (m, 7H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H). 1.40-1.20 (m, 5H), 1.60- 1.90 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30	D)	\smile	4H).
101 (aus IX und Octylchlorid über Verfahren D) (m, 15H), 2.80 (s, 4H), 3.00 (t, 3H), 3.80-3.90 (m, 7H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H). 1.40-1.20 (m, 5H), 1.60- 1.90 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30			
(aus IX und Octylchlorid über Verfahren D) 102 (aus 100 über Verfahren E) (aus 100 über Verfahren E) (aus 100 über Verfahren E) (aus 100 über Verfahren E) (b) (c) (c) (d) (d) (d) (d) (d) (d			0.90 (m, 3H), 1.20-1.80
Octylchlorid über Verfahren D) 7H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H). 102 (aus 100 über Verfahren E) OH 104 105 106 107 107 108 109 (m, 5H), 1.60-1.90 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30	101		(m, 15H), 2.80 (s, 4H),
Octylchlorid über Verfahren D) 102 (aus 100 über Verfahren E) Oet Verfahren E) Oet Verfahren E) 7H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (q, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H). 1.40-1.20 (m, 5H), 1.60-1.90 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30	(aus IX und		3.00 (t, 3H), 3.80-3.90 (m,
D) 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H). 1.40-1.20 (m, 5H), 1.60- 1.90 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30	Octylchlorid		7H), 4.05 (t, 2H), 4.40 (q,
102 (aus 100 über Verfahren E) (m, 4H). 1.40-1.20 (m, 5H), 1.60- 1.90 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30	über Verfahren	OEt	2H), 6.70-6.90 (m, 4H),
1.40-1.20 (m, 5H), 1.60- 1.90 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30	D)	ا ا	7.10-7.40 (m, 8H), 8.00
1.90 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30		ċн,	(m, 4H).
1.90 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30			
102 (aus 100 über Verfahren E) 1H), 3.20 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30			1.40-1.20 (m, 5H), 1.60-
(aus 100 über Verfahren E) (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30			1.90 (m, 5H), 2.40 (m,
(aus 100 über Verfahren E) (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30	(aus 100 über		1H), 3.20 (m, 2H), 3.40
2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m, 3H), 7.10 (m, 3H), 7.30			(m, 2H), 3.60 (m, 2H),
3H), 7.10 (m, 3H), 7.30		О	4.25 (m, 2H), 4.50 (m,
		├	2H), 5.00 (s, 2H), 6.90 (m,
(m, 4H), 7,50 (d, 2H), 7,90		\vee	3H), 7.10 (m, 3H), 7.30
			(m, 4H), 7,50 (d, 2H), 7,90
(d, 2H), 8.00 (d, 2H).			(d, 2H), 8.00 (d, 2H).



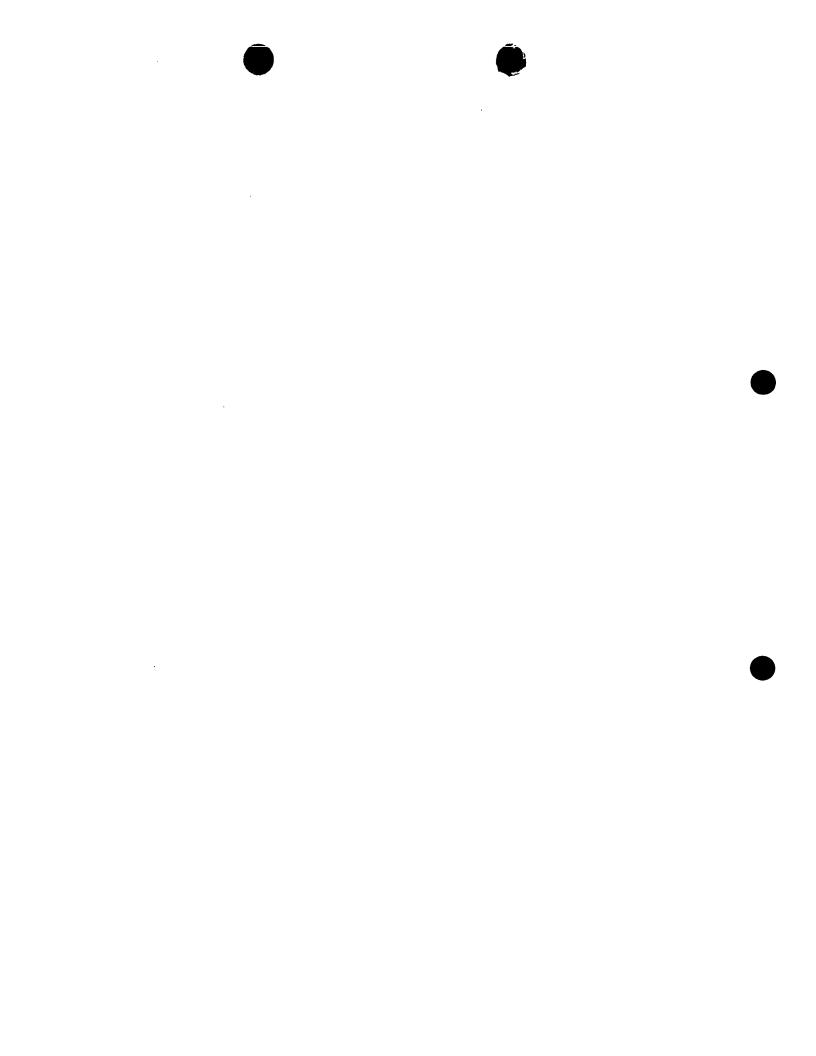
		physikalische Daten:
Deigniel	See Lee	¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
1		0.90 (t, 3H), 1.40-1.20 (m,
		10H), 1.60 (m, 2H), 3.00
	OH OH	(m, 2H), 3.20 (m, 2H),
103		3.40 (m, 2H), 3.90 (t, 2H),
(aus 101 über	Г	4.30 (m, 4H), 6.90 (m,
Verfahren E)	ا ا	2H), 7.00 (m, 2H), 7.20
	ĊH,	(m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7,95
		(d, 2H), 8.05 (d, 2H).
104 (aus 94 über Verfahren E)	OH OH	2.37(dd),2.58(m), 2.72(m), 3.61(s), 5.12(s), 12.3(br.s)
105 (aus 4 und 4- Fluorphenyl- boronsäure über Verfahren F)		1.1 (m), 1.4 (m), 2.15 (t), 2.4 (t), 2.6 (m), 2.8 (m), 3.63 (s), 3.80 (s), 4.0(q), 5.10 (s), 6.85 (t), 7.0-7.2 (m), 7.4-7.8 (m), 7.9 (d)



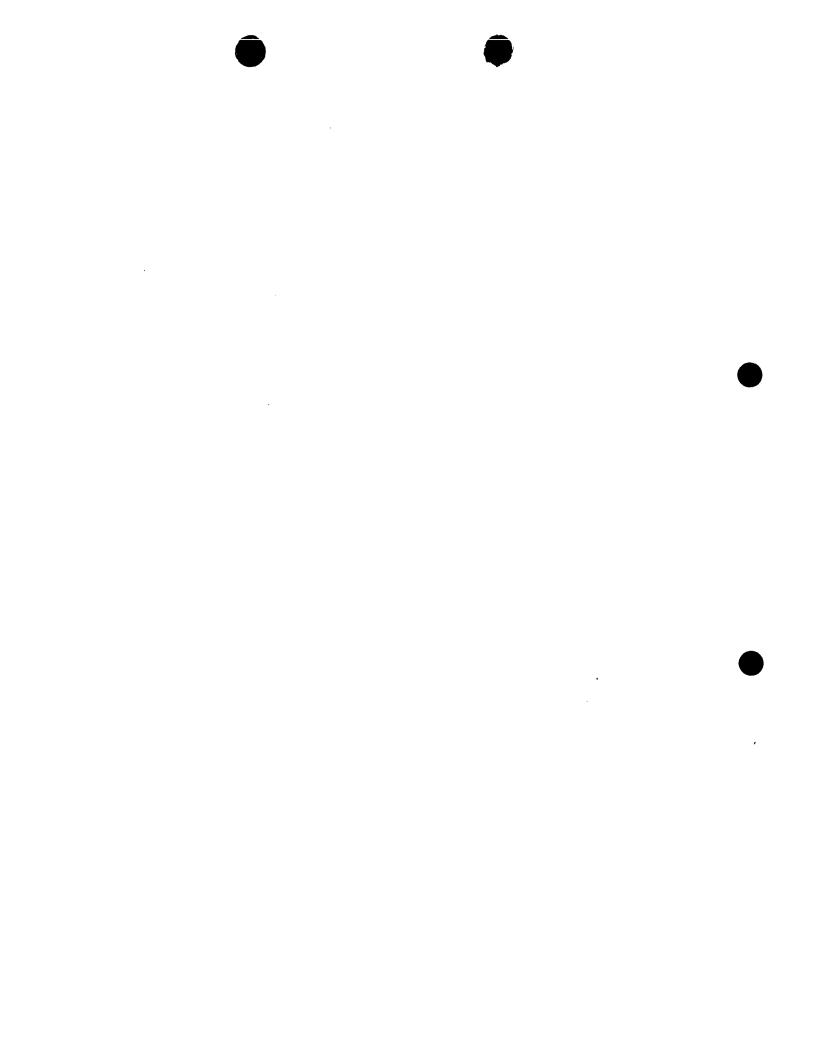
		1 1 2 2 2
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
106 (aus 105 über Verfahren E)	OH OH	555 (M+1), Rt=3.32
107 (aus I und 1,5- Dibrompentan über Verfahren D)		561 (M+1), Rt=3.53
108 (aus I und 1,2- Dibromethan über Verfahren D)	B	519 (M+1), Rt=3.65
109 (Aus IX und 4- Ethylbenzyl- chlorid über Verfahren D)	H ₃ CO CH ₃	1.30 (t, 3H), 1.40 (t, 3H), 2.50 (q, 2H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m, 4H), 7.10-7.40 (m, 8H), 8.00 (m, 4H).



		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
110	gH₃ cu	1.30 (t, 3H), 1.40 (t, 3H),
(Aus IX und 4-	CH ₃	1.50 (m, 4H), 2.50 (m,
Butylbenzyl-	H-0-9-09	2H), 2.90 (m, 6H), 3.80 (s,
chlorid über		2H), 3.95 (m, 5H), 4.30 (q,
Verfahren D)		2H), 4.90 (s, 2H), 6.70-
	•	6.90 (m, 4H), 7.10-7.40
		(m, 8H), 8.00 (m, 4H).
111	CH,	1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Aus I und 2-	CH ₃	2.70 (m, 9H), 3.60 (m,
[4-(Chlormeth-	H ₅ C _D	5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s,
yl)phenyl]-5-	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	2H), 6.80-7.60 (m, 11H),
methyl-1,3-		7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
benzoxazol		
über Verfahren		
D)		
112	ÇH₃	1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Aus I und 4-		2.70 (m, 6H), 3.60 (m,
Phenylthiobenz	H ₂ CO Y	5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s,
ylchlorid über	~~~\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	2H), 6.80-7.60 (m, 15H),
Verfahren D)		7.90 (d, 2H)
113	 ÇH₃	1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 6H),
(Aus X und 4-	çн₃ 🛴	2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H),
(Chloromethyl)		2.70 (m,4H), 2.80 (m, 2H),
-4'-propyl-1,1'-	н₃съ 🔷 С	3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H),
biphenyl über		5.00 (s, 2H), 6.80-7.60 (m,
Verfahren D)		14H), 7.90 (d, 2H)



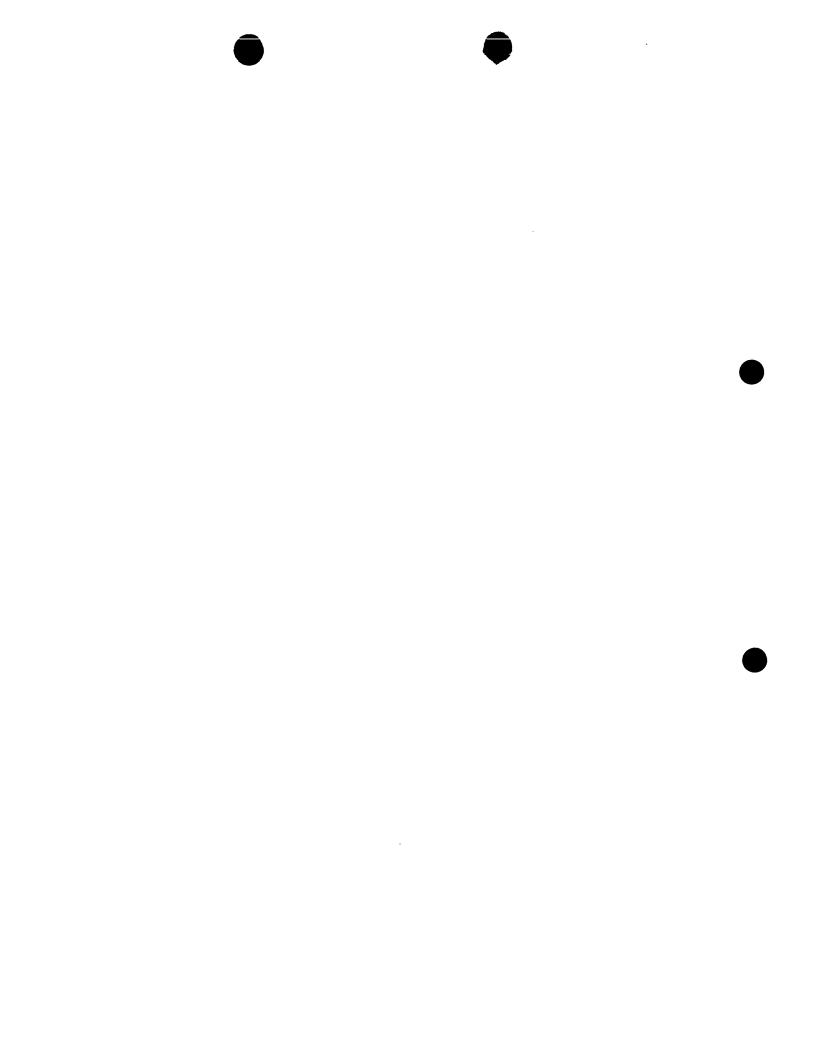
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
114	CH₃	1.00 (m, 6H), 1.70 (m,
(Aus I und 4-	H ₃ C	4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m,
(Chloromethyl)		2H), 2.70 (m, 4H), 2.80
-4'-propyl-1,1'-	H ₃ Co ¹ Co ¹ N.	(m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90
biphenyl über		(s, 3H), 4.00 (q, 2H), 5.00
Verfahren D)		(s, 2H), 6.80-7.60 (m,
		14H), 7.90 (d, 2H)
115	CH₃	1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 4H),
(Aus 114 über	но о	2.20 (t, 2H), 2.50-2.80 (m,
Verfahren E)		8H), 3.60 (s, 2H), 5.00 (s,
	HO	2H), 6.80-7.90 (m, 16H)
116	ÇH₃	1.00 (t, 3H), 1.70 (m, 6H),
(Aus 113 über	\downarrow	2.20 (m, 2H), 2.50-2.80
Verfahren E)	HO_O \	(m, 8H), 3.40 (s, 2H), 5.00
	но	(s, 2H), 6.80-7.90 (m,
	N S	16H), 12.0 (bs, 2H)
117		1.40 (m, 4H), 2.20 (m,
(Aus 112 über	HO O S	2H), 2.50-2.80 (m, 6H),
Verfahren E)		3.40 (s, 2H), 5.00 (s, 2H),
		6.80-7.90 (m, 17H)
:	\Diamond	



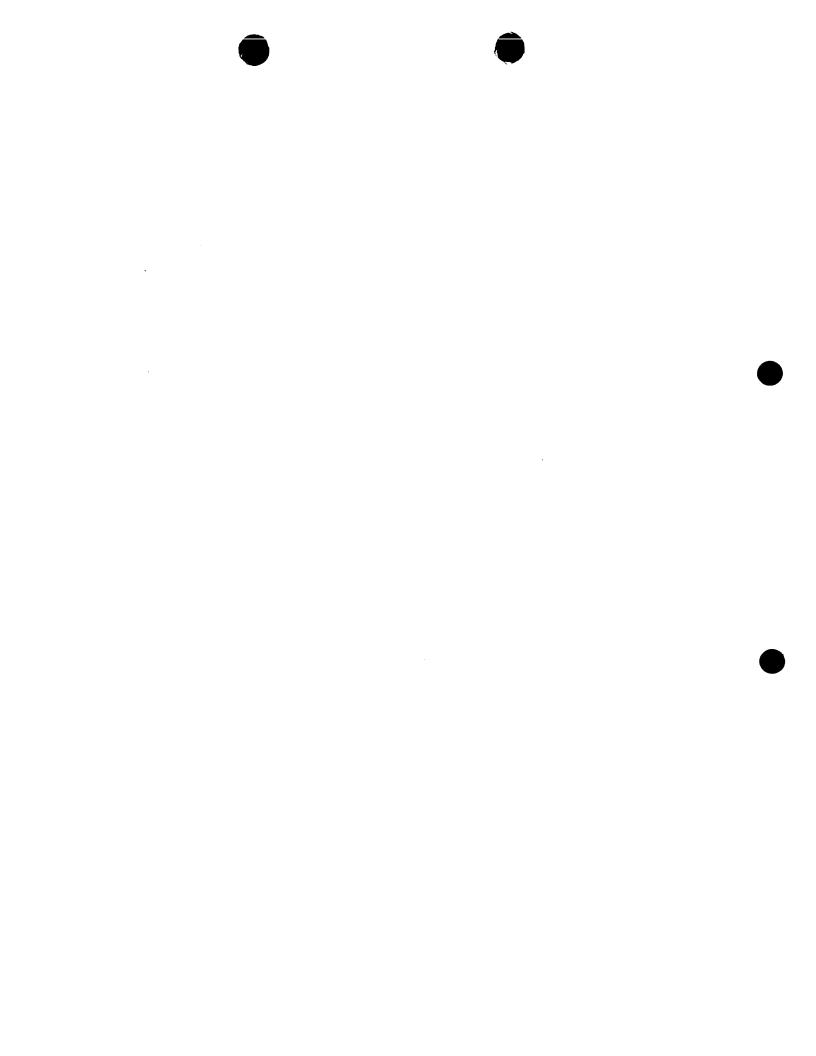
	<u> </u>	
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
	HO TO O CH	1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
118	HOLL	2.50 (s, 3H), 3.20 (m, 6H),
(Aus 111 über		4.20 (s, 2H), 5.00 (s, 2H),
Verfahren E)		6.80-7.60 (m, 11H), 7.90
		(d, 2H), 8.10 (d, 2H)
119	OH CH	1.20 (t, 3H), 2.50 (q, 2H),
(Aus 109 über	° CH ₃	3.30 (m, 6H), 4.20 (m,
Verfahren E)	HO N	2H), 4.40 (m, 2H), 4.90 (s,
		2H), 6.70-8.00 (m, 16H).
120	ОН СН3	1.00 (t, 3H), 1.50 (m, 4H),
(Aus 110 über		2.50 (m, 2H), 3.30 (m,
Verfahren E)	но	6H), 4.20 (m, 2H), 4.40
	N g	(m, 2H), 5.00 (s, 2H),
		6.70-8.00 (m, 16H).
121		
(Aus I und 1-		1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Chlormethyl)-	çн₃	2.50 (m, 2H), 2.70 (m,
4-[2-(4-fluor-	°¢ A	2H), 2.90 (m, 6H), 3.60
phenyl)ethyl]-		(m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00
benzol über	CH ₃	(s, 2H), 6.80-7.60 (m,
Verfahren D)		14H), 7.90 (d, 2H)

		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
. 122	CCH3	1.40 (t, 3H), 2.90 (m, 6H),
(Aus IX und 4-	CH, 070	3.70 (s, 3H), 3.80 (s, 2H),
Methoxyben-		3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H),
zylchlorid über		4.90 (s, 2H), 6.70-7.40 (m,
Verfahren D)	CO CH ₃	12H), 8.00 (m, 4H).
123	O*OH	3.00 (m, 2H), 3.30 (m,
(Aus 122 über	HO_O_	2H), 3.50 (m, 2H), 3.70 (s,
Verfahren E)	Q.J.	3H), 4.30 (m, 4H), 4.90 (s,
	ر م ر م	2H), 6.70-7.40 (m, 12H),
	Go G CH3	8.00 (m, 4H).
124	ÇH ₃	1.40 (t, 3H), 2.90 (m, 6H),
(Aus IX und 4-	H ₃ C ₂ O ₂ O C	3.40 (s, 3H), 3.70-4.10 (m,
Methoxyeth-	Į, Į	11H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s,
oxybenzyl-	\ __\^\\	2H), 6.70-7.40 (m, 12H),
chlorid über	(° ~° 0 ~ ° CH³	8.00 (m, 4H).
Verfahren D)	0000	
125	о≁он	3.00 (m, 2H), 3.40 (s, 3H),
(Aus 124 über	HOFO	3.50 (m, 6H), 4.00 (m,
Verfahren E)	QX	2H), 4.30 (m, 4H), 4.90 (s,
	N	2H), 6.70-7.40 (m, 12H),
		8.00 (m, 4H).
		·

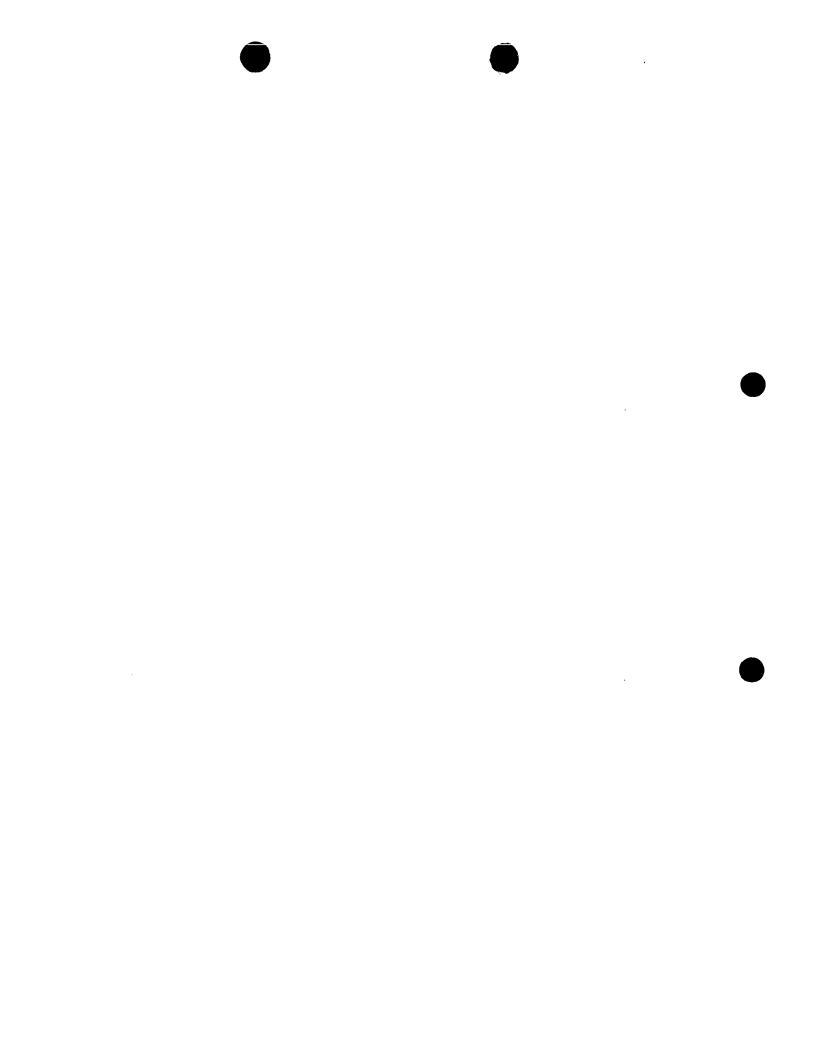
- 135 -



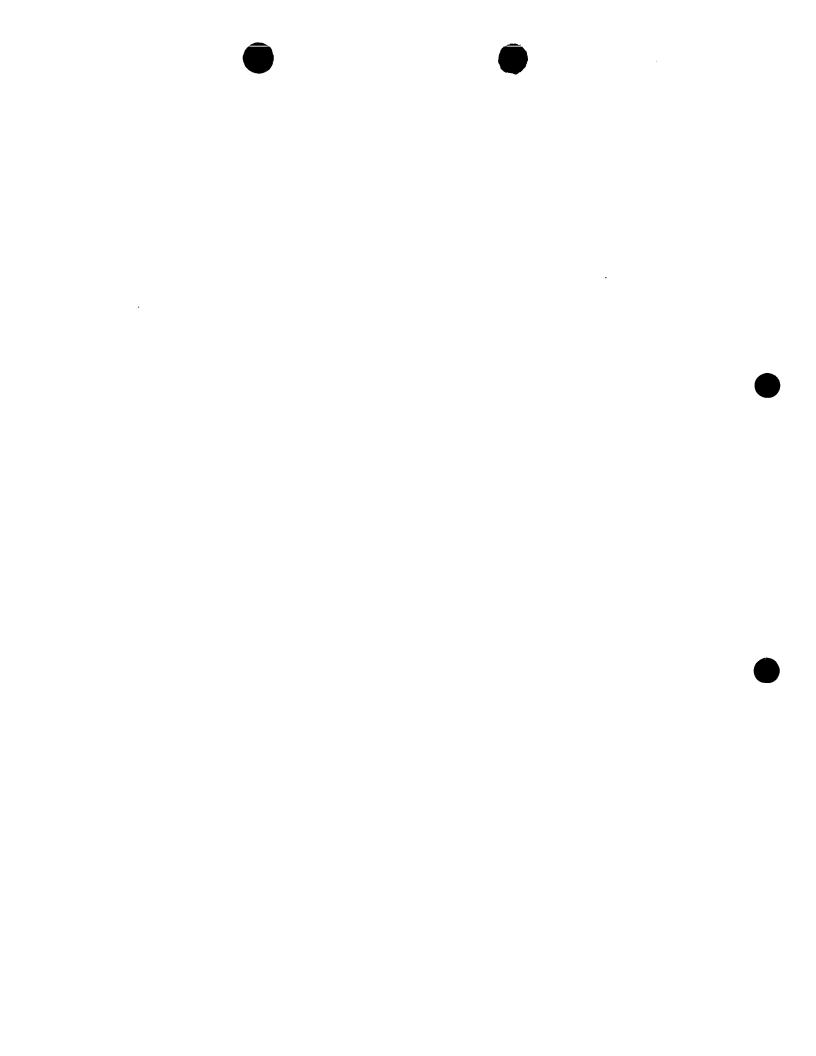
		-hadiata Dat
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
126	Ē	1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Aus 121 über		3.20 (m, 10H), 4.40 (m,
Verfahren E)	но_о	2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-
	,	7.60 (m, 14H), 7.90 (d,
	HO CI-	2H)
	₩ H	
127	rCH₃ , rCH₃	1.50 (m, 10H), 2.90 (m,
(Aus IX und 4-	H ₃ 8 ₄ 0	6H), 3.95 (m, 9H), 4.30
Butoxybenzyl-		(m, 2H), 4.90 (s, 2H),
chlorid über	T _N 5	6.70-7.40 (m, 12H), 8.00
Verfahren D)	O~CH3	(m, 4H).
128		
1	о ~ он	1.20 (m, 5H), 1.70 (m,
(Aus 127 über		2H), 3.00 (m, 2H), 3.30
Verfahren E)	الله الله	(m, 2H), 3.80 (m, 4H),
	, O, CH3	4.30 (m, 4H), 4.90 (s, 2H),
		6.70-7.40 (m, 12H), 8.00
		(m, 4H).
129	CH³	1.20 (d, 6H), 1.40 (t, 3H),
(Aus IX und 4-	SH, OTO	2.70 (m, 7H), 3.80 (s, 2H),
Isopropylben-		3.95 (m, 5H), 4.30 (q, 2H),
zylchlorid über		4.90 (s, 2H), 6.70-6.90 (m,
Verfahren D)		4H), 7.10-7.40 (m, 8H),
		8.00 (m, 4H).



		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
130	отон	1.20 (d, 6H), 2.70 (m, 1H),
(Aus 129 über	HOO	3.30 (m, 6H), 4.20 (m,
Verfahren E)	ا کا دا	2H), 4.40 (m, 2H), 4.90 (s,
	N CH	2H), 6.70-8.00 (m, 16H).
	>	
131	CH 0>0 LCH³	1.40 (m, 6H), 2.70 (m,
(Aus IX und 4-	SH30 I	6H), 3.80 (s, 2H), 3.95 (m,
Ethoxybenzyl-		7H), 4.30 (q, 2H), 4.90 (s,
chlorid über	ĺ ^Ń l	2H), 6.70-6.90 (m, 4H),
Verfahren D)	Co CH,	7.10-7.40 (m, 8H), 8.00
	V	(m, 4H).
132	оҳон	1.30 (m, 3H), 2.80 (m,
(Aus 131 über	HOTO	6H), 4.00 (m, 6H), 4.90 (s,
Verfahren E)	Qζ	2H), 6.70-8.00 (m, 16H).
	√ N O CH₃	
133	O. O	624 (M+1)
(Aus X und 2-	SH30 20	
(Chlormethyl)-		
1-benzothio-	[N]	
phen über		
Verfahren D)		
L		

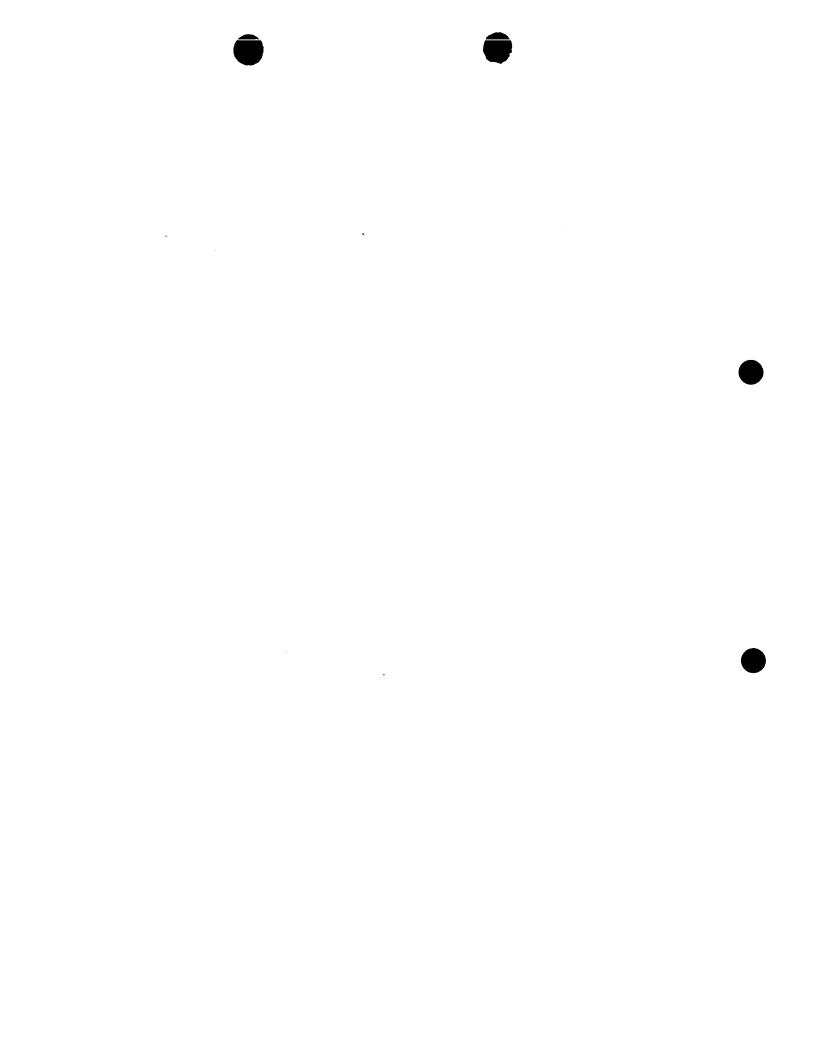


		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
134	О _т он	582 (M+1)
(Aus 133 über	HOTO	
Verfahren E)	γō	
	N s√	
	*	
135	ÇH₃ O ∽O	1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Aus X und 4-		2.50 (m, 2H), 2.80 (m,
Brombenzyl-	H ₃ C _O	4H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s,
bromid über		3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-
Verfahren D)	~	7.60 (m, 10H), 7.90 (d,
		2H)
136	CH₃	580 (M+1)
(Aus 135 und	γ ^π ,	
4-Methyl-	н.с. о	
phenylboron-	"30 KN, 9	
säure über	\bigcirc	
Verfahren F)		
137	ر مرکة	1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Aus I und 4-	H ₃ C	2.50 (m, 2H), 2.70 (m,
(Chlormethyl)-		2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s,
4'-trifluoro-	H ₃ Co H	2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q,
methoxyphenyl	~~~~	2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-
über Verfahren	\bigcup	7.60 (m, 14H), 7.90 (d,
D)		2H)

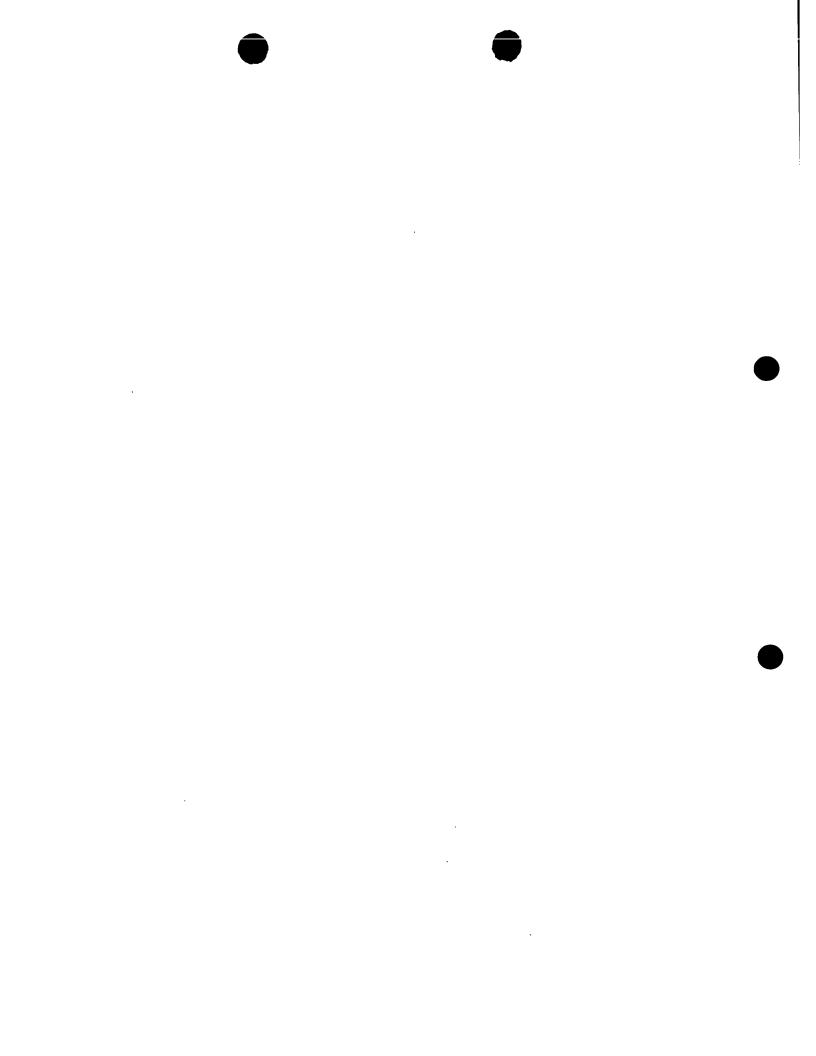


- 139 -

	r	
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
138	HQ	1.70 (m, 4H), 2.20-3.00
(Aus 137 über		
]	, OH	(m, 8H), 3.60 (s, 2H), 5.00
Verfahren E)	N~ Y	(s, 2H), 6.80-7.90 (m,
		16H), 12.0 (bs, 2H)
139		500 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
		610 (M+1), Rt=3.51 ³⁾
(Aus 135 und	870	
1,3-Benzodi-	HC-PA	
oxol-5-yl-bor-	"3-0 KIN, J	
onsäure über	\ <u>\</u>	
Verfahren F)	~	
140	07	582 (M+1)
(Aus 139 über	HO 0	
Verfahren E)	но	
	но 🖴 🕽	
	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	
141	ÇH ₃	552 (M+1)
(Aus 136 über		()
Verfahren E)	HO ₂ O	
	но 🐪 🖒 📗	
	VN Q'	
	$\bigcirc$	



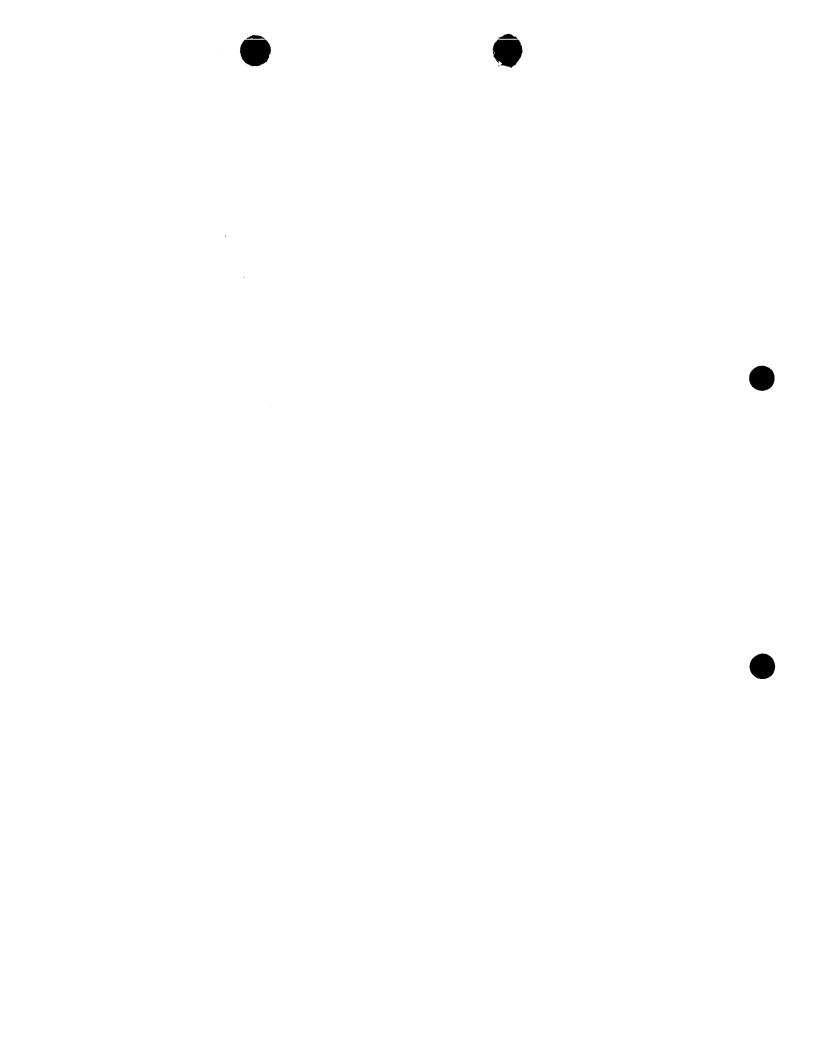
		physikalische Daten:
Daile in		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
142	Z	591 (M+1), Rt=3.42 ³⁾
(Aus 135 und	ΩH ₃ ,	
4-Cyano-	840	
benzylboron-	H ₃ C _O Y Y	
säure über	N O	
Verfahren F)		
143	N	563 (M+1)
(Aus 142 über		
Verfahren E)	HO _F O	
	HOLL O	
	N pJ	
144		
	, CH³	1.70 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Aus I und 4-	ي و	2.50 (m, 2H), 2.70 (m,
(Chloromethyl)	H³C,	2H), 2.80 (m, 2H), 3.40 (s,
-4'-methoxy-		3H), 3.60 (s, 2H), 3.70 (m,
ethoxythoxy-	H³CO L	2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q,
phenyl über		2H), 4.20 (m, 2H), 5.00 (s,
Verfahren D)	$\smile$	2H), 6.80-8.00 (m, 16H)
145	CH ₃	1.70 (m, 4H), 2.20 (m,
(Aus 144 über	Z- 1	2H), 3.00-3.50 (m, 11H),
Verfahren E)	, i	3.70 (m, 2H), 4.20 (m,
1	11040	2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-
	ا ا ماما	7.90 (m, 16H)
	~ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	,,



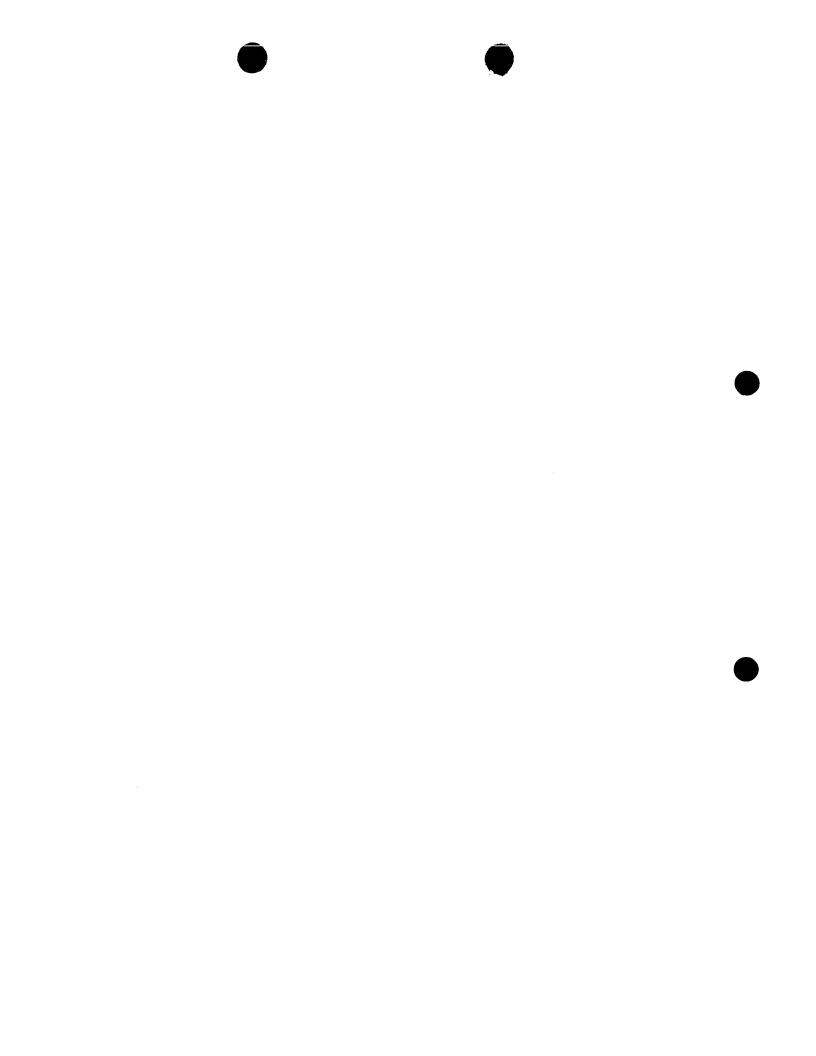
	r <del></del>	
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
146	ÇF₃	1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Aus 135 und	8 ⁴ 70 P	2.50 (m, 2H), 2.70 (m,
4-	H.C. L	2H), 2.80 (m, 2H), 3.60
Trifluormeth-	N ₃₋₀ N ₁ ol	(m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00
ylphenylboron-		(s, 2H), 6.80-7.60 (m,
säure über	·	14H), 7.90 (d, 2H)
Verfahren F)		
147	F _Y E	1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Aus 146 über	но 0	3.10 (m, 4H), 3.30 (m,
Verfahren E)		2H), 4.80 (s, 2H), 5.00 (s,
	HO N J	2H), 6.80-7.80 (m, 14H),
		8.00 (d, 2H)
148	CH ₃	1.20 (t, 3H), 1.60 (m, 4H),
(Aus I und 2-		2.20 (t, 2H), 2.40 (s, 3H),
[4-(Chlormeth-		2.50 (m, 2H), 2.70 (m,
yl)phenyl]-5-		2H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (s,
methylpyridin	Š	2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q,
über Verfahren	~	2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-
D)		7.60 (m, 10H), 7.90 (m,
		4H), 8.50 (m, 1H)
149	ÇH₃	553 (M+1), Rt=2.29
(Aus 148 über	HO_O (N	
Verfahren E)		
	HO TO N, J	
	4	

. • 

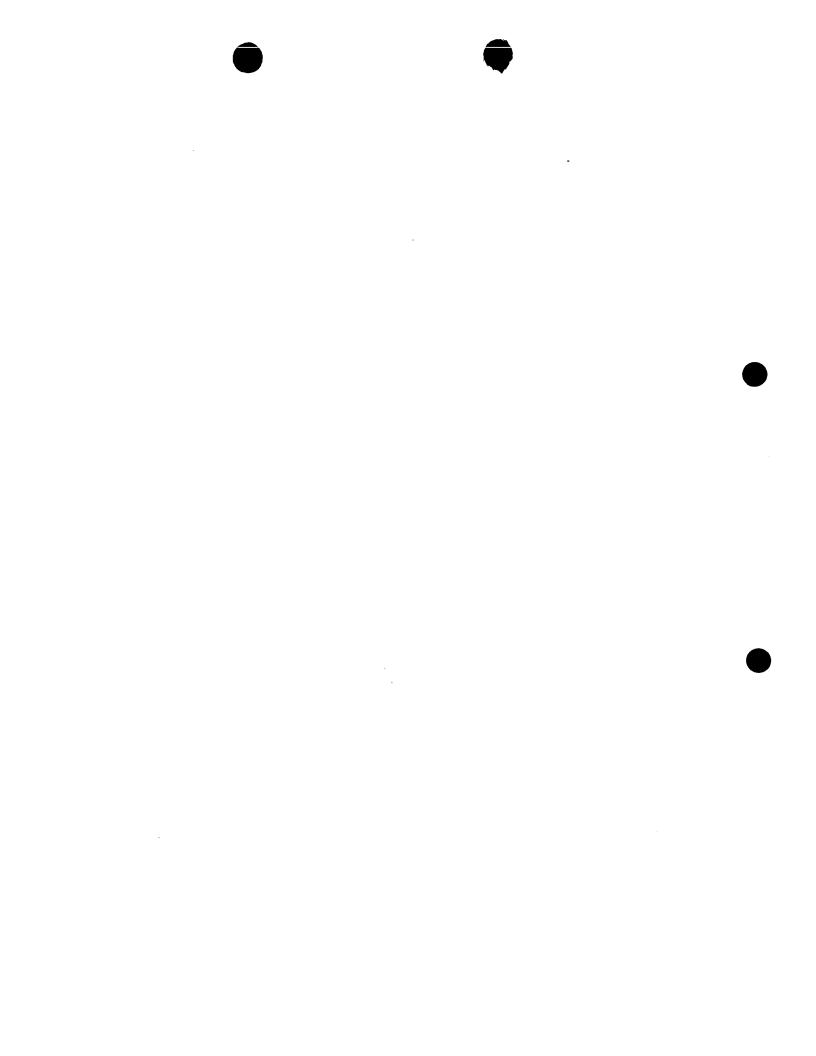
		T
İ		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
150	Ŷ.	1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Aus 135 und	N OMe	2.50 (m, 2H), 2.70 (m,
2,4-Difluor-		2H), 2.80 (m, 2H), 3.60
phenylboron-	OMe F	(m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00
säure über	<b>V</b>	(s, 2H), 6.80-7.60 (m,
Verfahren F)	F	13H), 7.90 (m, 2H)
151	0	574 (M+1), Rt=3.24
(Aus 150 über	M~~~oH	
Verfahren E)	$\mathcal{L}$ $\mathcal{Q}_{\circ}$	
	ÓH F	
·	Q'	
	Ė	
152	<u> </u>	1.60 (m, 7H), 2.20 (t, 2H),
(Aus 135 und	N OMe	2.50 (m, 2H), 2.70 (m,
4-Ethoxy-		2H), 2.80 (m, 2H), 3.60
phenylboron-	OMe	(m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.10
säure über	Ý	(q, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.80-
Verfahren F)	CH ³	7.60 (m, 14H), 7.90 (m,
	•	2H)
153	ÇH ₃	1.50 (m, 7H), 2.20 (t, 2H),
(Aus 152 über	Ŷ	3.40 (m), 4.10 (q, 2H),
Verfahren E)	но Р	4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H),
	но	6.70-7.80 (m, 14H), 8.00
	" [LN] of	(d, 2H)
	$\Diamond$	·



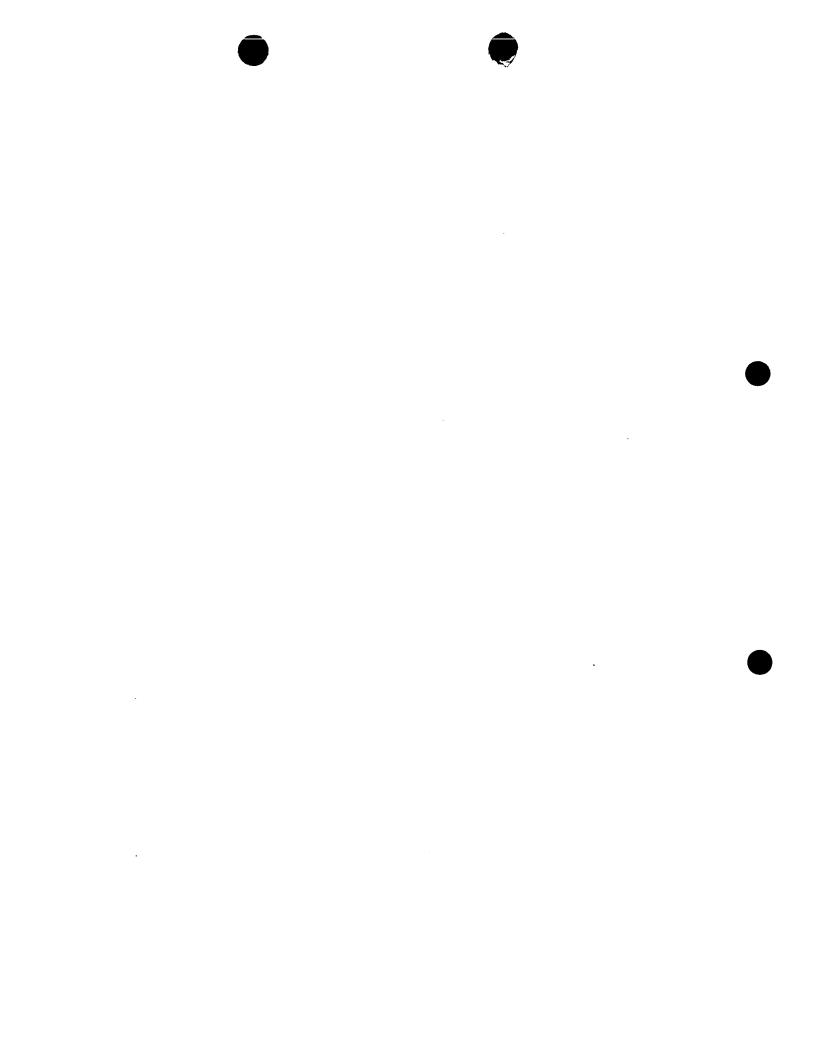
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
•		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
154		1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Aus 135 und	N~~OMe	2.50 (m, 2H), 2.70 (m,
1	r D.	2H), 2.80 (m, 2H), 3.60
3-Cyano-	OMe	(m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00
phenylboron-	$\triangle$	(s, 2H), 6.70-8.20 (m,
säure über	N	1
Verfahren F)		16H)
155	N.	1.50 (m, 4H), 2.20 (m,
(Aus 154 über	HO ₂ O S	2H), 3.40 (m), 4.50 (m,
Verfahren E)	HO \$\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\	2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-
	N O	8.20 (m, 16H)
156	<u> </u>	1.50 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),
(Aus 135 und	N OMe	2.50 (m, 2H), 2.70 (m,
3,5-Difluor-	L° Co.	2H), 2.80 (m, 2H), 3.60
phenylboron-	ÓMe	(m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00
säure über	_E Q _E	(s, 2H), 6.80-7.60 (m,
Verfahren F)	·	13H), 7.90 (m, 2H)
157	F. A.F	1.50 (m, 4H), 2.20 (m,
(Aus 156 über	Б Б Б Б Б Б Б Б Б Б Б Б Б Б Б Б Б Б Б	2H), 3.40 (m), 4.50 (m,
Verfahren E)	₽ \ <b>\</b>	2H), 5.00 (s, 2H), 6.70-
	HO	8.20 (m, 15H)
	igwedge	(,,



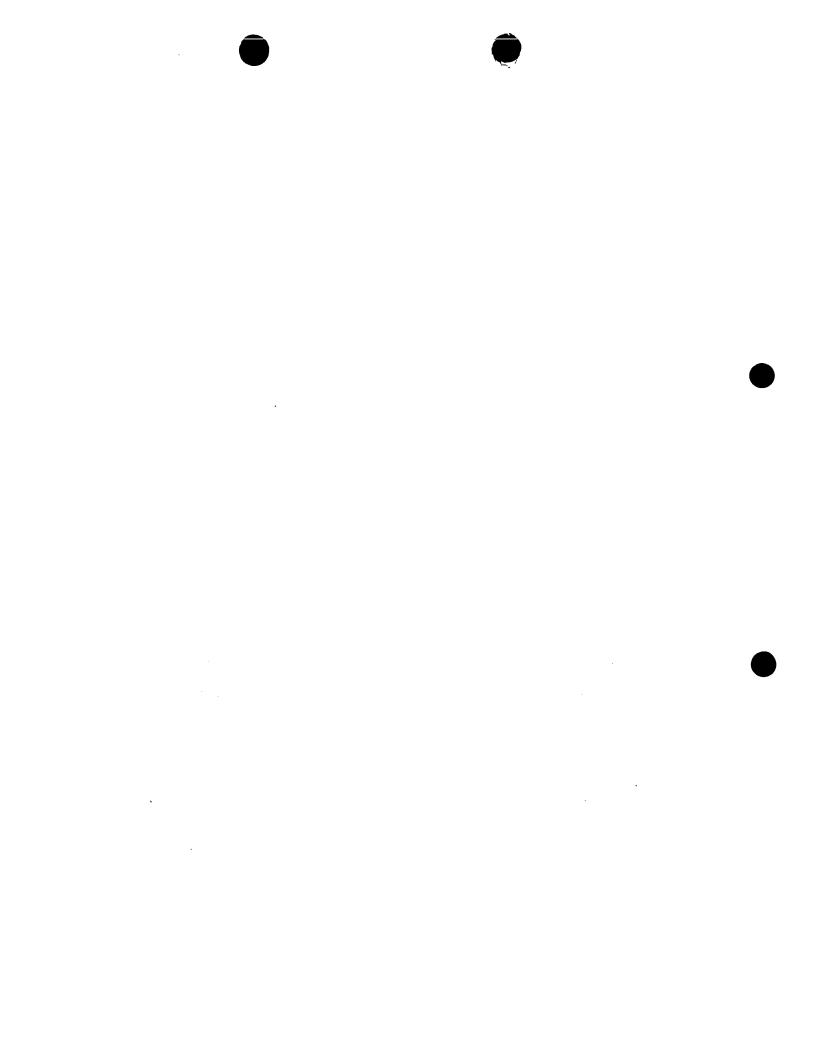
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl) ¹⁾ oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
158	H³C↑CH³	1.40 (s, 9H), 1.50 (m, 4H)
(Aus 135 und		2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H)
4-Tertbutyl-	MeO O	2.70 (m, 2H), 2.80 (m
phenylboron-	MeO \\	2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s
säure über	N _O	3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-
Verfahren F)		7.60 (m, 14H), 7.90 (m,
		2H)
159	H³C↑CH³	1.30 (s, 9H), 1.50 (m, 4H),
(Aus 158 über	1,50,01,3	2.20 (m, 2H), 3.40 (m),
Verfahren E)	но Р	4.50 (m, 2H), 5.00 (s, 2H),
	HO LAND	6.70-8.20 (m, 16H)
	N OJ	,
160		602 (M+1) D+-2 6 (3)
(Aus 135 und	MeO _→ O	602 (M+1), Rt=3.56 ³⁾
2,3-Difluor-		
phenylboron-	MeO N	
säure über		
Verfahren F)	· ·	
161		1.50 (m. AID. 2.22.5.52
(Aus 160 über	ا لما ما	1.50 (m, 4H), 200-3.50
Verfahren E)		(m), 4.50 (m, 2H), 5.00 (s,
· Original Dj	HO'ON, J	2H), 6.70-8.20 (m, 15H)
	4	·
	~	
	······································	



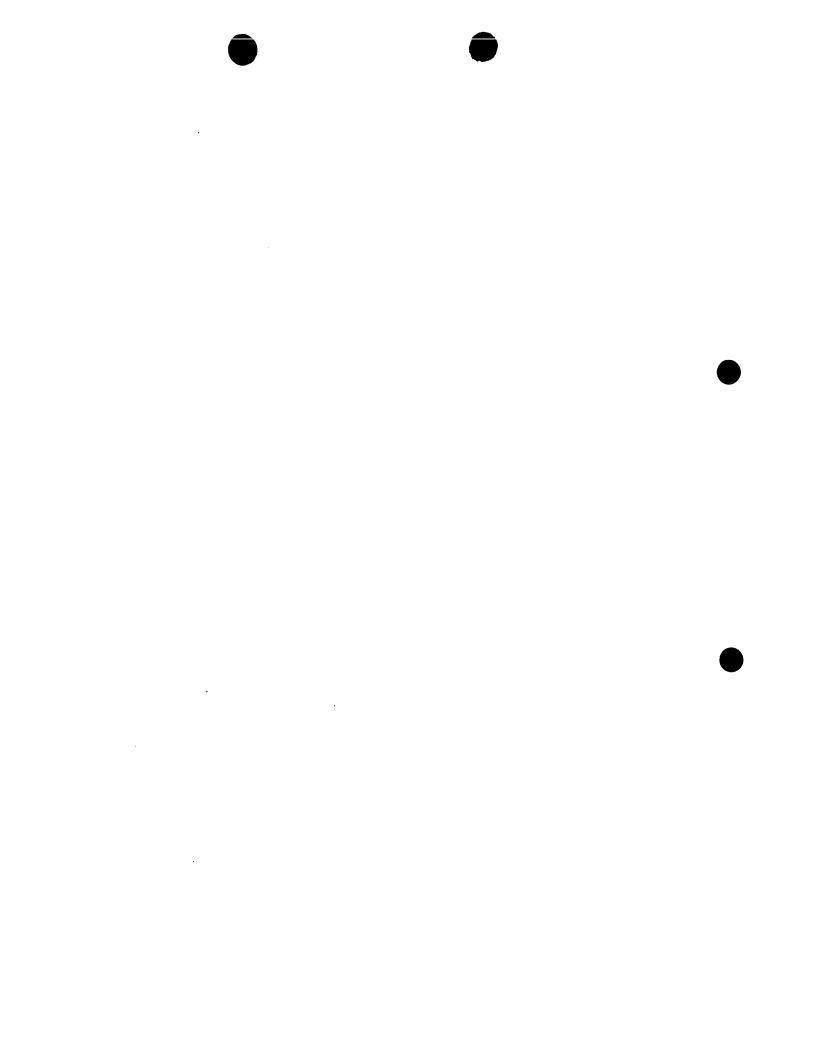
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl) ¹⁾ oder LC/MS (Mas-
•		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
162		1.40 (t, 3H), 1.50 (m, 6H),
(Aus X und 2-	EtO_O \( \sum_{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\tin}\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\tinit\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\tin}\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\text{\texi\tin}\tint{\text{\text{\texi}\text{\text{\text{\text{\text{\tex{\texi}\text{\text{\text{\texi}\text{\texi\til\tint{\text{\texi}\text{\text{\text{\text{\text{\texi}\tint{\text{\texi}\texi	2.20-2.80 (m, 10H), 3.60
(3-Chlor-	MeO MeO	(m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.10
propyl)-1,3-	weo kin o	
benzoxazol		(m, 4H), 6.80-8.00 (m,
über Verfahren		12H)
D)		
162		501 0 (14) 71 0 05 3)
163	но↓о ⟨Д⟩	531 (M+1), Rt=2.95 ³⁾
(Aus 162 über	ه لے می ^ا ب	
Verfahren E)	HO N O	
164	EtO +O H3C + SH3	1.40 (m, 16H), 2.10 (m,
(Aus X und 4-	MeO H ₃ C CH ₃	2H), 2.30 (m, 8H), 2.60
Tertbutyl-2,6-	N O O O O	(m, 4H), 2.80 (m), 3.50 (s,
dimethylbenyl-	$\bigcirc$	2H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (q,
chlorid über		2H), 5.00 (s, 2H), 6.90-
Verfahren D)		7.40 (m, 8H), 7.90 (d, 2H)
165	HOYO H3CYCH3	1.30 (s, 9H), 1.50 (m, 4H),
(Aus 164 über		2.10 (m, 2H), 2.30 (s, 6H),
Verfahren E)	HO N O CH ₃	2.80 (m), 3.90 (s, 2H),
	$\forall$	5.00 (s, 2H), 6.90-7.40 (m,
	•	8H), 7.90 (d, 2H)
	<del></del>	



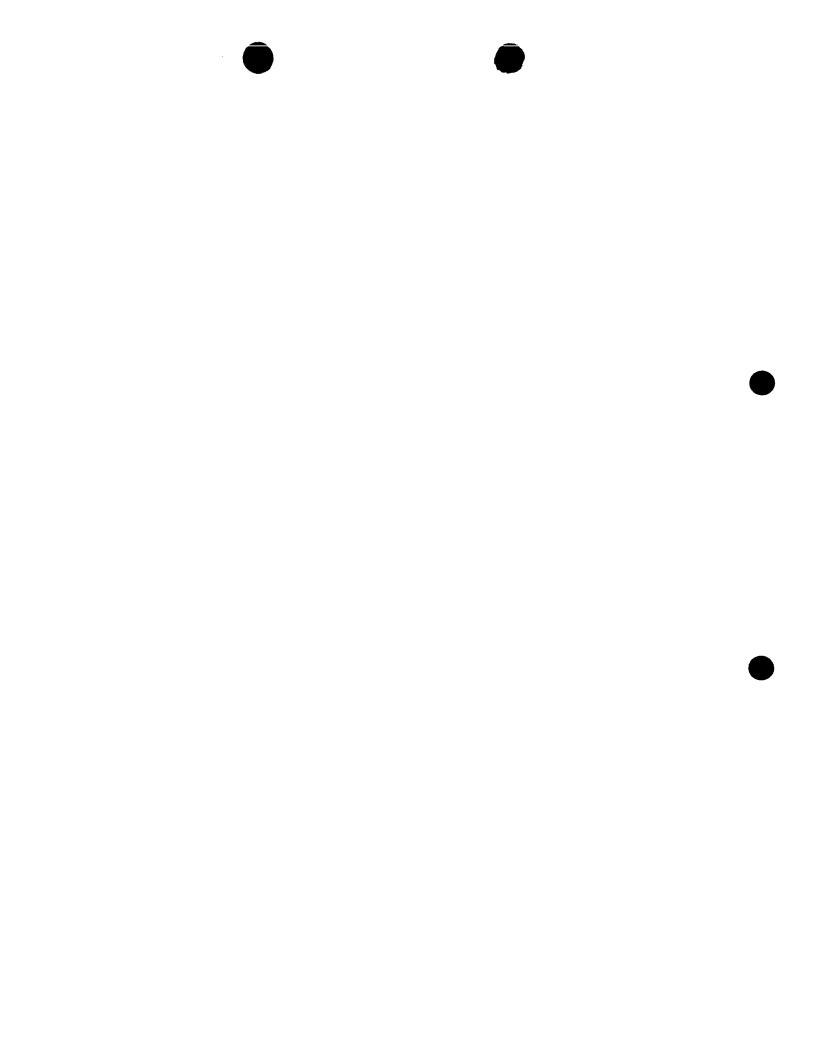
	T	
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
166		1.20 (t, 3H), 1.50 (m, 4H),
(Aus X und 2-	EtO _V O N _V O	2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H),
[4-(Chlor-		2.70 (m, 2H), 2.80 (m,
methyl)phen-	MeO N	2H), 3.60 (s, 2H), 3.90 (s,
yl]-1,3-benz-		3H), 4.10 (q, 2H), 5.00 (s,
oxazol über	•	2H), 6.80-7.80 (m, 12H),
Verfahren D)		7.90 (d, 2H), 8.10 (d, 2H)
167		579 (M+1), Rt=3.42
(Aus 166 über	HO_O N_O	
Verfahren E)	, Š	
	HO'N,	
168		587 (M+1), Rt=3.44 ³⁾
(Aus X und 2-	EtO _F O O _F N	
(3-Chlorbutyl)-		
1,3-benzoxazol	MeO N	
über Verfahren	$\hookrightarrow$	
D)	~	
169		545 (M+1), Rt=3.19
(Aus 168 über	HO_O	, , ,
Verfahren E)		
	HO N	
		·
		<u></u>



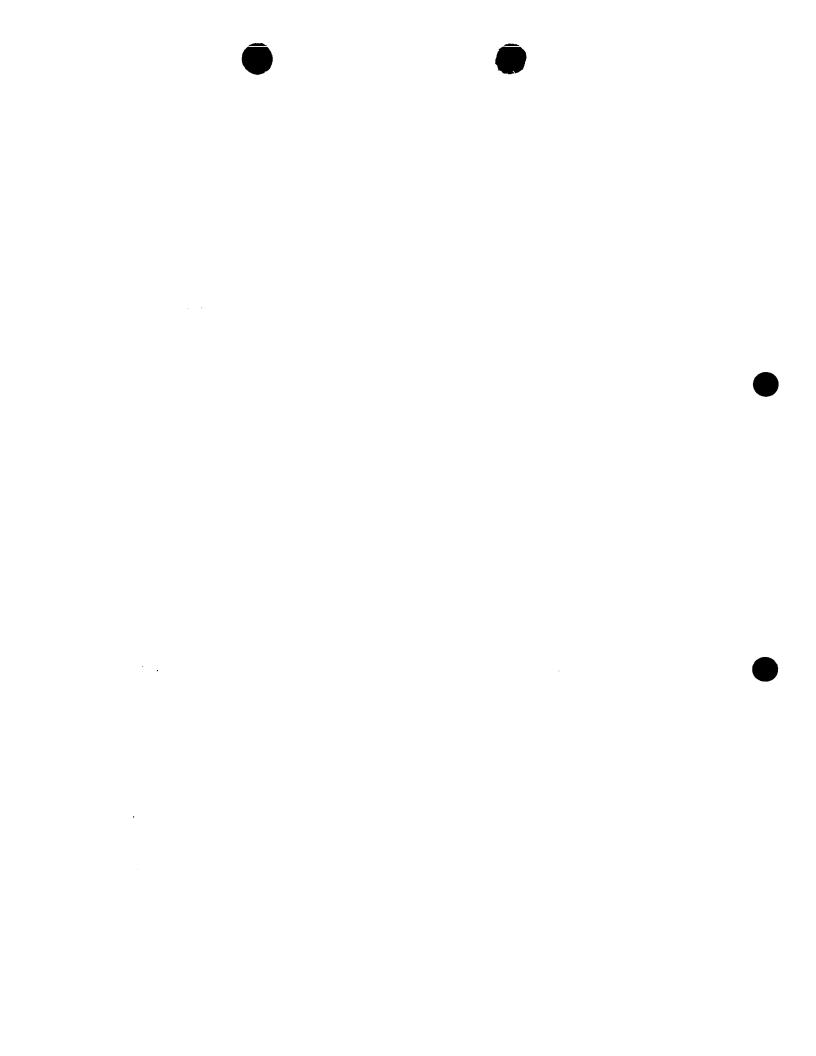
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
170	EtO ₊ O	1.00-1.70 (m, 18H), 2.20
(Aus X und	Med	(t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70
(Bromometh-	, ind kind of	(m, 2H), 2.80 (m, 2H),
yl)cyclohexan		3.70 (m, 4H), 3.80 (s, 3H),
über Verfahren		4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H),
D)		7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H),
		7.90 (d, 2H)
171	но≁о	1.00 (m, 2H), 1.30 (m,
(Aus 170 über		4H), 1.70 (m, 9H), 2.20 (t,
Verfahren E)	LO KIN OL	2H), 2.40 (t, 2H), 3.00 (m,
	$\Diamond$	2H), 3.20 (m, 2H), 3.70 (d,
		2H), 6.80 (m, 2H), 7.20
		(m, 2H), 7.60 (d, 2H), 8.10
		(d, 2H)
172	н₃с	1.00-1.70 (m, 20H), 2.20
(Aus X und	9 0 0	(t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70
(Bromoethyl)-	H ₃ C _O	(m, 2H), 2.80 (m, 2H),
cyclohexan	N O	3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H),
über Verfahren		4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H),
D)		7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H),
		7.90 (d, 2H)
173	ното	1.00 (m, 2H), 1.20 (m,
(Aus 172 über		2H), 1.40 (m, 1H), 1.70
Verfahren E)	" Chy of	(m, 10H), 1.90 (m, 2H),
		2.40 (t, 2H), 3.00 (m, 2H),
		3.20 (m, 4H), 4.00 (t, 2H),
	ļ	4.50 (s, 2H), 6.80 (m, 2H),
<u></u> <u>-</u>		



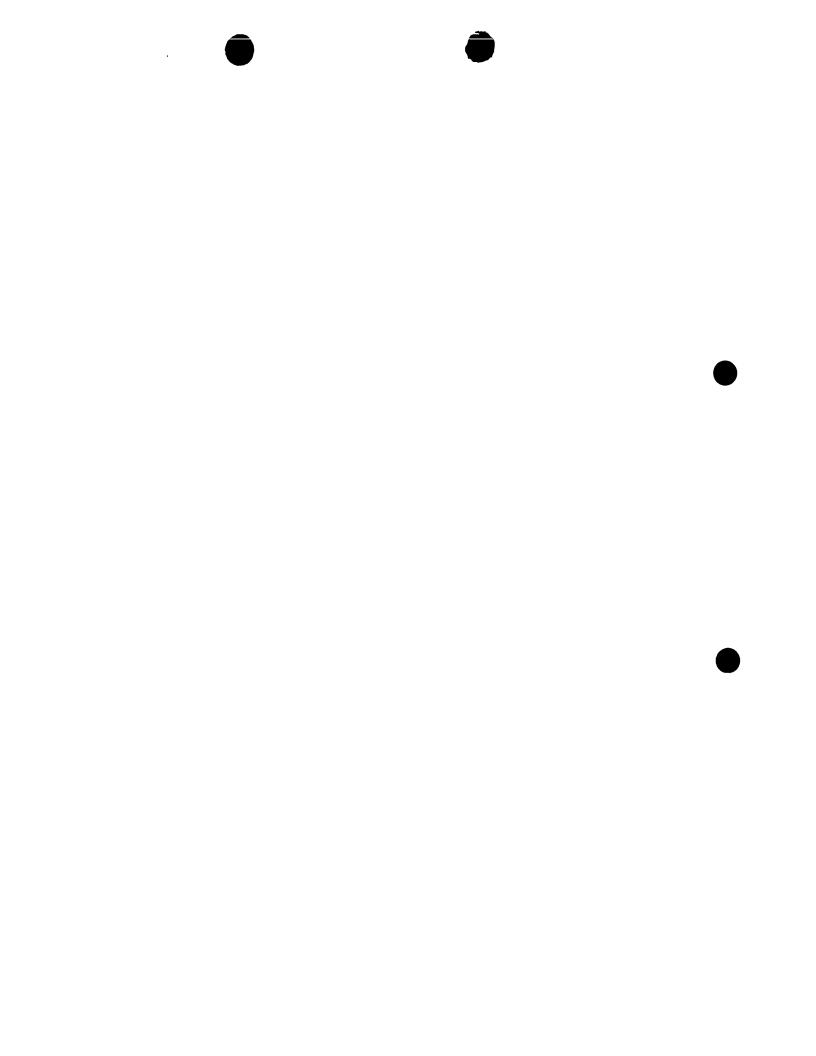
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾
		7.20 (m, 2H), 7.60 (d, 2H),
		8.10 (d, 2H)
174	н₃с∖	0.80-1.70 (m, 22H), 2.20
(Aus X und	H ₃ C ₀	(t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70
(Bromoprop-	H3CO H3CO	(m, 2H), 2.80 (m, 2H),
yl)cyclohexan	N O	3.60 (s, 2H), 3.90 (m, 5H),
über Verfahren		4.10 (q, 2H), 6.80 (m, 2H),
D)		7.20 (m, 2H), 7.30 (d, 2H),
		7.90 (d, 2H)
175	HO _Y O	1.00 (m, 2H), 1.30 (m,
(Aus 174 über		7H), 1.70 (m, 8H), 1.90
Verfahren E)	" The of	(m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.10
		(m, 2H), 3.20 (m, 4H),
		3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H),
		6.80 (m, 2H), 7.20 (m,
		2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d,
		2H)
176	H₃C┐ CH₃	0.80 (t, 3H), 1.20-1.70 (m,
(Aus X und	ه کې ه	21H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t,
Nonylbromid	H ₃ Co	2H), 2.70 (m, 2H), 2.80
über Verfahren	N O	(m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90
D)		(m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80
		(m, 2H), 7.20 (m, 2H),
		7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)



		physikalische Daten:			
Beispiel		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-			
	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-			
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾			
177	. HO O	0.90 (t, 3H), 1.30 (m,			
(Aus 176 über		12H), 1.70 (m, 4H), 1.90			
Verfahren E)	но Но	(m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.10			
	N O	(m, 2H), 3.20 (m, 4H),			
		3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H),			
		6.80 (m, 2H), 7.20 (m,			
		2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d,			
		2H)			
178	н₃с	0.90 (d, 6H), 1.10-1.70 (m,			
(Aus X und 5- Methylhexyl-	H ₃ C _O CH ₃	14H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t,			
		2H), 2.70 (m, 2H), 2.80			
bromid über		(m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.90			
Verfahren D)		(m, 5H), 4.10 (q, 2H), 6.80			
		(m, 2H), 7.20 (m, 2H),			
		7.30 (d, 2H), 7.90 (d, 2H)			
179	HO CH ₃	0.90 (d, 6H), 1.20 (m, 2H),			
(Aus 178 über		1.40 (m, 2H), 1.60 (m,			
Verfahren E)		1H), 1.70 (m, 4H), 1.90			
		(m, 2H), 2.40 (t, 2H), 3.10			
		(m, 2H), 3.20 (m, 4H),			
		3.90 (t, 2H), 4.50 (s, 2H),			
	•	6.80 (m, 2H), 7.20 (m,			
		2H), 7.60 (d, 2H), 8.10 (d,			
		2H)			



	<del></del>			
		physikalische Daten:		
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-		
Beispiel	Struktur	wahl)1) oder LC/MS (Mas-		
		se/Retentionszeit [min]) ²⁾		
180		1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H),		
(Aus XI und 1-	H,c }_0 }	2.50 (m, 2H), 2.60-3.00		
(Chlormethyl)-		(m, 8H), 3.60 (s, 2H), 4.10		
4-(2-phenyl-	H ₃ C^O N O	(q, 2H), 4.40 (q, 2H), 5.00		
ethyl)benzol		(s, 2H), 6.80-7.60 (m,		
über Verfahren		14H), 7.60 (m, 2H)		
D)				
181	oCH₃	1.00 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),		
(Aus XII und	CH ₃ O	2.50 (m, 2H), 2.70 (m,		
4-(Chloro-		4H), 2.80 (m, 2H), 3.60		
methyl)-4'-	H ₃ Co N,	(m, 5H), 3.90 (s, 3H), 3.95		
methoxy-1,1'-	\ <u>\</u>	(s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-		
biphenyl über	F	7.00 (m, 5H), 7.40 (m,		
Verfahren D)		4H), 7.50 (m, 4H), 7.90 (d,		
		2H)		
182	OCH₃	1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H),		
(Aus 181 über	но о	3.00 (m, 6H), 3.80 (s, 3H),		
Verfahren E)	r r	4.20 (s, 2H), 5.00 (s, 2H),		
	HO N	6.80-7.00 (m, 5H), 7.50		
		(m, 8H), 8.00 (d, 2H)		
	F			
183		1.50 (m, 13H), 2.20 (t,		
(Aus XIII und	Ž~'n~	2H), 2.50 (m, 2H), 2.60-		
5-Bromval-	) \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	3.00 (m, 8H), 3.60 (m,		
eriansäure-		5H), 4.40 (q, 2H), 5.00 (s,		
methylester	]3	2H), 6.80-7.60 (m, 15H),		
-,		-11), 0.00-7.00 (III, 1311),		
·				



Beispiel	Struktur	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/Retentionszeit [min]) ²⁾
analog I.2)		7.80 (m, 2H)
184 (Aus 183 mit Trifluoressig- säure)	OCH3	580 (M+1), Rt=3.87

- 1) NMR-Bedingungen: d6-DMSO, 300 MHz
- 2) LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*150 mm; Eluent: Acetonitril/0,6 g HCl 30%ig/H₂O; Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,6 ml/min; Detektor: UV 210 nm
- 3) LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*150 mm; Eluent: Acetonitril/H₂O (0,1% Ameisensäure); Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm

## Beispiel 185: 4-{[(2-{5-Fluor-2-[(4'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methoxy]phenyl}-ethyl)(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoesäuremethylester

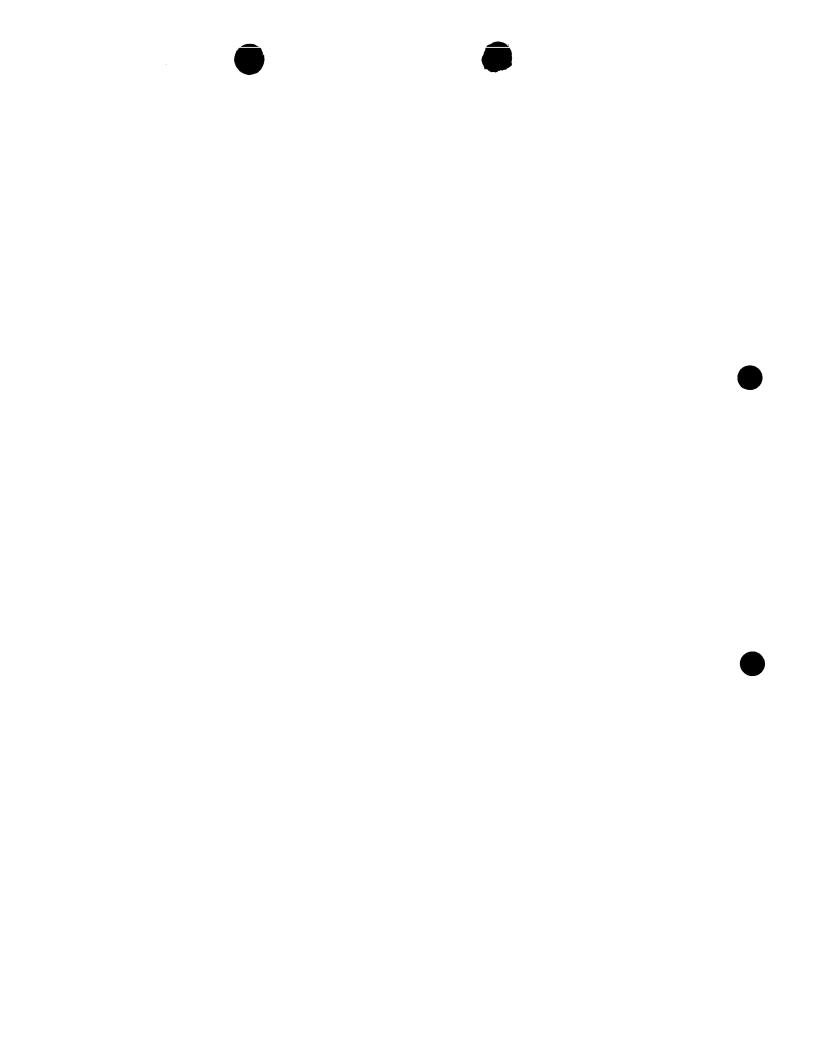
			•
			•

447 mg (0,93 mmol)4-({(5-Methoxy-5-oxopentyl)[2-(5-fluor-2-hydroxyphenyl)-ethyl]amino}methyl)benzoesäuremethylester aus Bsp. XII und 277 mg (1,02 mmol) 4-(Chlormethyl)-4'-(trifluormethyl)-1,1'-biphenyl werden in 10 ml Acetonitril gelöst. 455 mg (1,40 mmol) Cäsiumcarbonat und eine Spatelspitze Kaliumiodid werden zugegeben und die Mischung wird 48 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wird filtriert, eingeengt, und der Rückstand wird über Silicagel Cayclohexan:Essigester (5:1) chromatographiert.

- 152 -

Ausbeute: 447 mg (73,6% d. Th.)

¹H-NMR (d6-DMSO, 300 MHz): 1.00 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 5.00 (s, 2H), 6.80-7.00 (m, 3H), 7.30 (d, 4H), 7.40 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.70 (m, 4H), 7.90 (d, 2H).

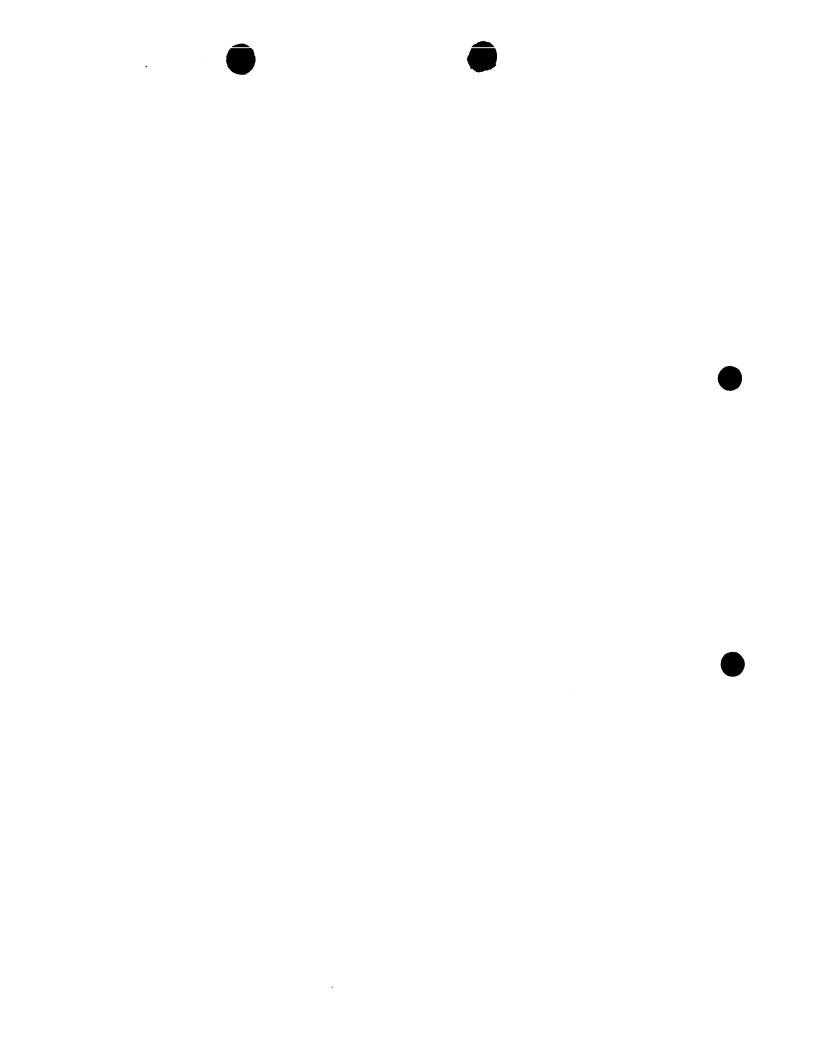


## Beispiel 186: 4-{[(4-Carboxybutyl)(2-{5-fluoro-2-[(4'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)-methoxy]phenyl} ethyl)amino]methyl}benzoesäure

0,45 g (0,69 mmol) 4-{[(2-{5-Fluor-2-[(4'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)methoxy]-phenyl}ethyl)(5-methoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoesäuremethylester aus Bsp. 185 werden in 8 ml Methanol gelöst. 0,5 ml Natronlauge (45%) und 1,5 ml Dichlormethan werden zugegeben, und die Lösung wird 8 Stunden bei RT gerührt. Die Reaktion wird mit Ethylether extrahiert, die wässrige Phase wird mit Schwefelsäure sauer gestellt, mit Essigester extrahiert, über Extrelut filtriert und eingeengt.

Ausbeute: 245 mg (57,3% d.Th.)

¹H-NMR: (300 MHz, MeOD): 1.60 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 3.00 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 4.20 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.00 (m, 3H), 7.50 (m, 4H), 7.70 (m, 6H), 7.90 (d, 2H).





## Beispiel 187: Methyl 4-{[(5-ethoxy-5-oxopentyl)(2-{[5-(4-phenylpiperazino)-pentyl]-oxy}phenethyl)amino] methyl}benzoat

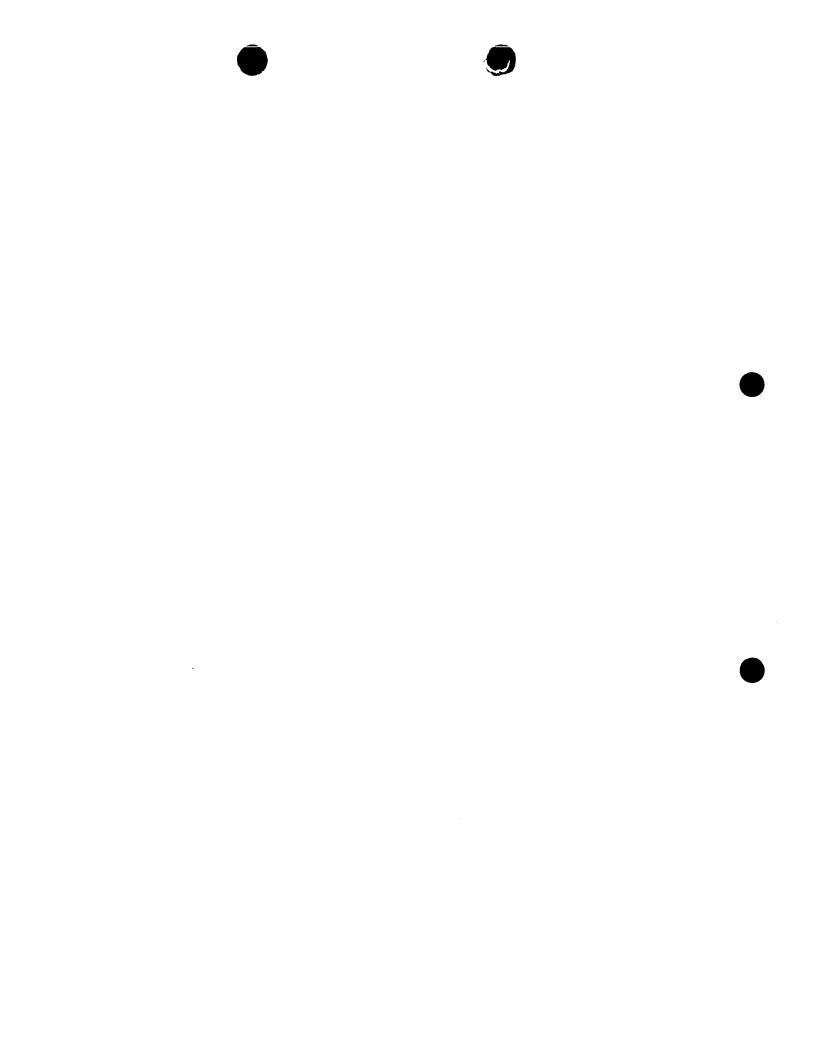
- 154 -

200.0 mg (0.355 mmol) Methyl-4-{[{2-[(5-bromopentyl)oxy]phenethyl}{(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino] methyl}benzoat aus Bsp. 107, 69.21 mg N-Phenylpiperazin und 71.95 mg (0.711 mmol) Triethylamin werden in 2 ml Tetrahydrofuran 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionslösung wird mit Wasser gewaschen, eingeengt und über Kieselgel mit Essigester/Methanol 10/1 als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 66.0 mg (28.83 % der Theorie)

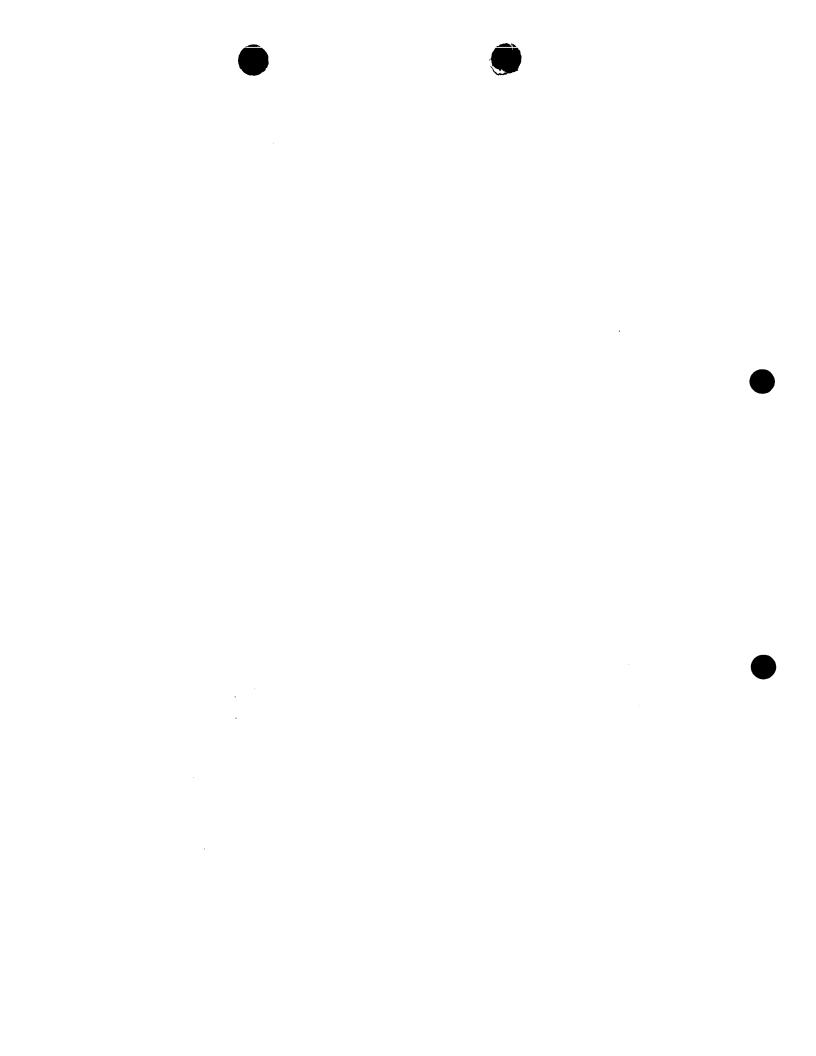
 1 H -NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): δ= 1.12 (t, 3H), 1.44 (m, 8H), 1.65 (m, 2H), 2.35 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 2.55 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.10 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.88(t, 2H), 4.05 (m, 2H), 6.70-6.90 (m, 5H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.4 (d, 2H), 7.8 (d, 2H).

Auf analoge Weise können erhalten werden:

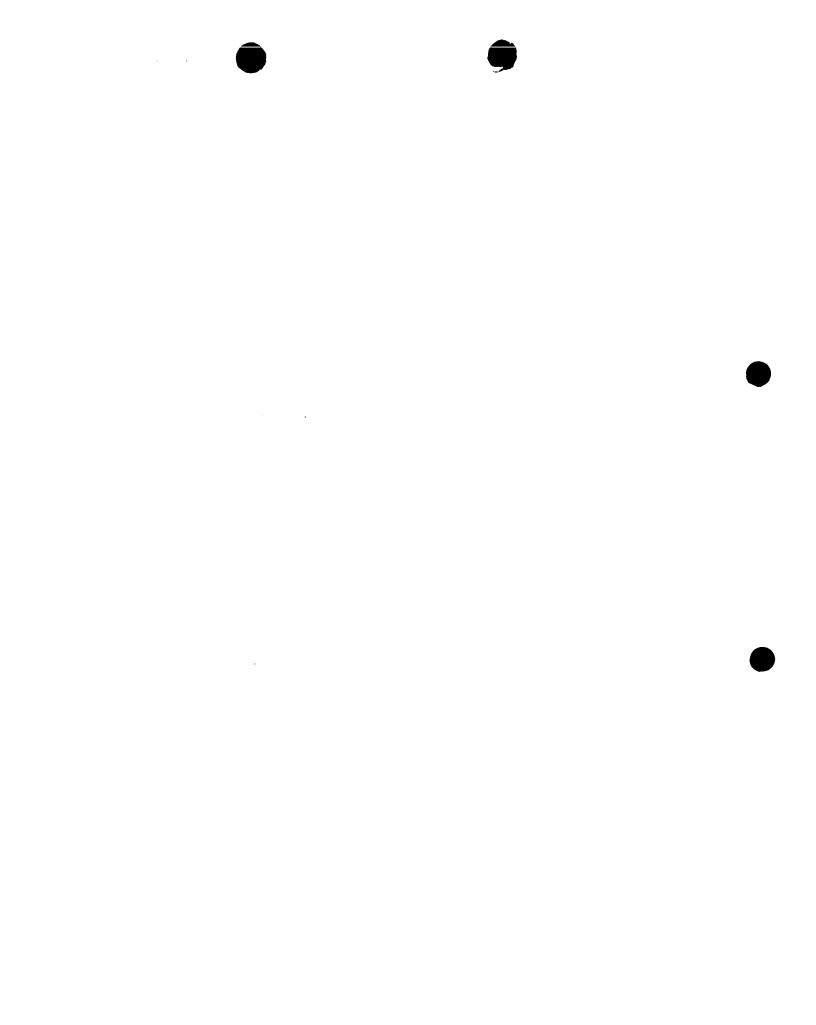


- 155 -

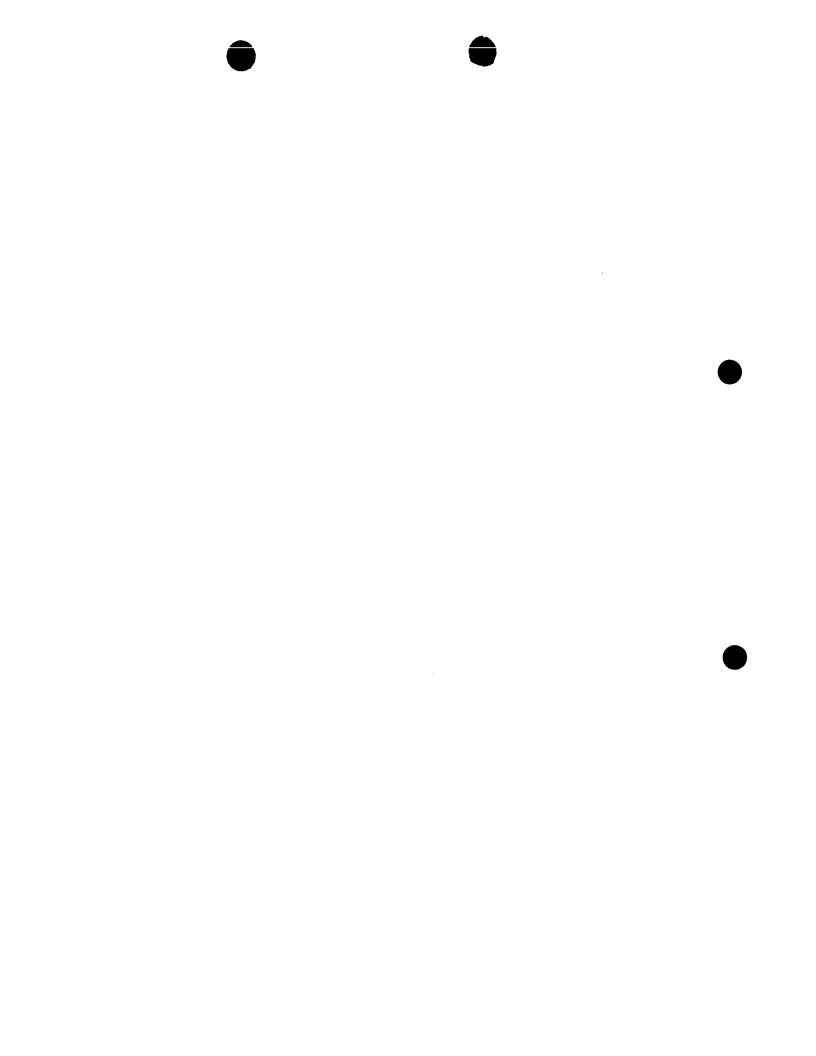
Beispiel		physikalische Daten:
-		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
		wahl)1) oder LC/MS
	Struktur	(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
		679 (M+1), Rt=3.60
188		
(aus 107 und		
N-(4-Chlor-	( ), 1	
phen-		
yl)piperazin)	$\bigcirc$	
	Ţ	
		602 (M+1), Rt=3.60
189		
(aus 108 und	\ _\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	
N-Phenyl-		
piperazin)	<u></u>	
		601 (M+1), Rt=2.43
	ОН	
190		
(aus 187 über	OHOH	
Verfahren E)		
	T	



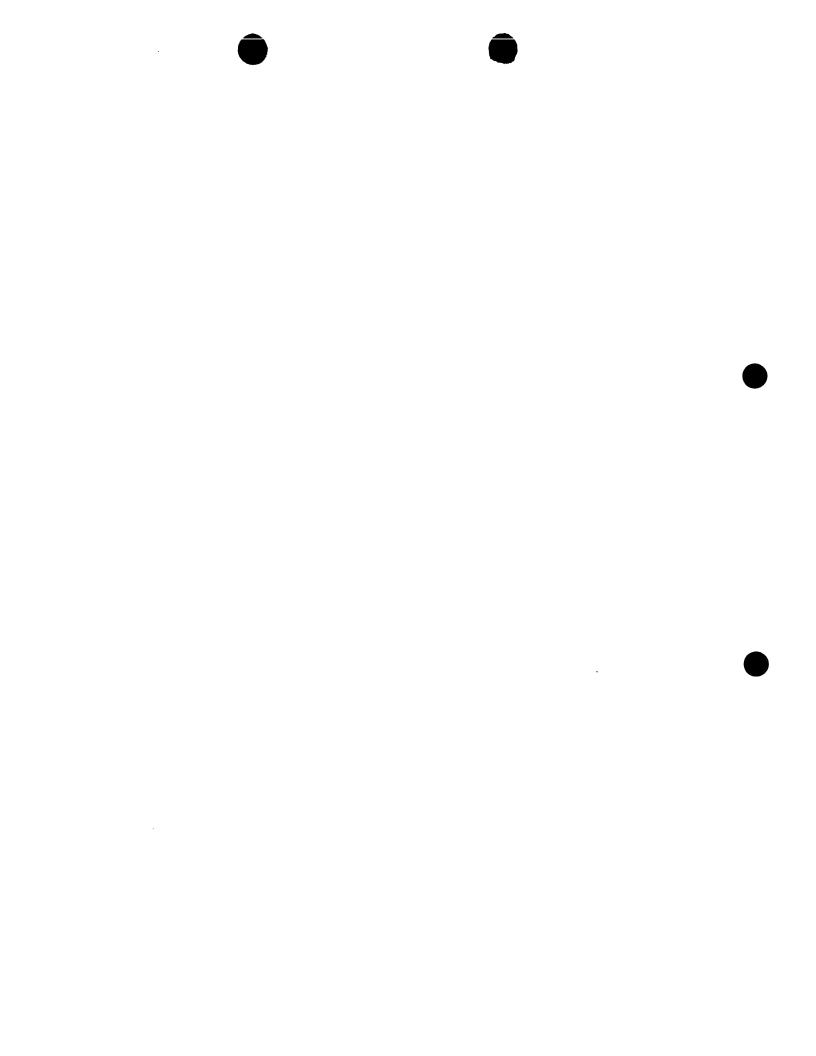
Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Struktur  Strukt	Beispiel		physikalische Daten:
Struktur    Wahl) ¹⁾ oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾   635 (M+1), Rt=2.58     191	1		
Struktur  (Masse/ Retentionszeit [min]) ²⁾ 635 (M+1), Rt=2.58  191 (aus 188 über Verfahren E)  192 (aus 189 über Verfahren E)  193 (Aus I und 1,3-Dibrompropan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  195  107  108  109  109  109  109  109  109  109			
191 (aus 188 über Verfahren E)  192 (aus 189 über Verfahren E)  193 (Aus I und 1,3-Dibrompropan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  195  CH ₃ CO N SH ST ST ST ST ST ST ST ST ST ST ST ST ST			1
191 (aus 188 über Verfahren E)  192 (aus 189 über Verfahren E)  193 (Aus I und 1,3-Dibrompropan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  195  106  11.50 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 2.70 (m, 6H), 3.50 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)  107  108  109  11.50 (m, 4H), 2.70 (m, 6H), 3.50 (m, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (m, 5H), 3.90 (m, 5H), 3.90 (m, 5H), 3.90 (m, 5H), 6.80-7.40		Struktur	(Masse/ Retentionszeit
191 (aus 188 über Verfahren E)  192 (aus 189 über Verfahren E)  193 (Aus I und 1,3-Dibrompropan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  195  SH3  SH3  SH3  SH3  SH3  SH3  SH3  SH	<u> </u>		[min]) ²⁾
(aus 188 über Verfahren E)  192 (aus 189 über Verfahren E)  193 (Aus I und 1,3-Dibrompropan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  195  108  109  109  109  109  109  109  109	191	О	635 (M+1), Rt=2.58
Verfahren E	1	ОТОН	
192 (aus 189 über Verfahren E)  193 (Aus I und 1,3-Dibrompropan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  195  CH ₃ OH OH OH OH OH OH OH OH OH OH OH OH OH		<u> </u>	
(aus 189 über Verfahren E)  193 (Aus I und 1,3-Dibrompropan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrompropan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrompropan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrompropan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrompropan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrompropan über Verfahren D)  195  108  109  109  109  109  109  109  109	vertanren E)		
(aus 189 über Verfahren E)  193 (Aus I und 1,3-Dibrompropan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrompropan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrompropan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrompropan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrompropan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrompropan über Verfahren D)  195  108  109  109  109  109  109  109  109			
(aus 189 über Verfahren E)  193 (Aus I und 1,3-Dibrompropan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  150 (M, 4H), 2.40 (M, 4H), 2.70 (M, 6H), 3.50 (M, 2H), 3.60 (M, 5H), 3.90 (S, 3H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (M, 6H), 7.90 (d, 2H)  150 (M, 4H), 1.90 (M, 4H), 1.90 (M, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (M, 4H), 3.40 (M, 2H), 3.60 (M, 5H), 3.90 (M, 5H), 6.80-7.40	192		559 (M+1) Rt=2 11
Verfahren E)  193 (Aus I und 1,3-Dibrompropan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  195  CH ₃ O O O B O O H O O O O O O O O O O O O O	(aus 189 über		(NZ 1), ICC 2.11
193 (Aus I und 1,3-Dibrompropan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  195  105  11.50 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 6.80-7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)  1.50 (m, 4H), 1.90 (m, 4H), 1.90 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (m, 5H), 6.80-7.40		\ \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\	
(Aus I und 1,3-Dibrom-propan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-propan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-butan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-butan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-butan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-butan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-butan über Verfahren D)		ООН	
(Aus I und 1,3-Dibrom-propan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-propan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-butan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-butan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-butan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-butan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-butan über Verfahren D)		\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	
(Aus I und 1,3-Dibrom-propan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-propan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-butan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-butan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-butan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-butan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-butan über Verfahren D)			
(Aus I und 1,3-Dibrom-propan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-propan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-butan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-butan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-butan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrom-butan über Verfahren D)	193	ÇH,	1.50 (m 4H) 2.40 (m
1,3-Dibrom- propan über Verfahren D)  194 (Aus I und butan über Verfahren D)  H ₃ C ₀ N  (m,2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.00 (t, 2H), 6.80- 7.40 (m, 6H), 7.90 (d, 2H)  1.50 (m, 4H), 1.90 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (m, 5H), 6.80-7.40	(Aus I und		
propan über Verfahren D)  194 (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  Rr  (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)		H.Cala J	
Verfahren D)  194  (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  (Aus I und butan über Verfahren D)  (Aus I und butan über Verfahren D)  (Aus I und butan über Verfahren D)		<b>4 4</b> · · <b>1</b> 0	1
194 (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  CH ₃ CO  Rr  1.50 (m, 4H), 1.90 (m, 4H), 2.20 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.70 (m, 4H), 3.40 (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (m, 5H), 6.80-7.40		ا لا ا	
(Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrombutan über Verfahren D)  (Aus I und 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No 1,3-Dibrombutan über No		<del></del>	
1,3-Dibrom- butan über Verfahren D)  H ₃ C ₀ N  (1,213), 2.26 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t, 211), 2.36 (t		949	
butan über Verfahren D) (m, 2H), 3.60 (m, 5H), 3.90 (m, 5H), 6.80-7.40		H.Calal	
Verfahren D) 3.90 (m, 5H), 6.80-7.40	i i		2H), 2.70 (m, 4H), 3.40
5.50 (m, 511), 0.00-7:40	1		m, 2H), 3.60 (m, 5H),
(m, 6H), 7.90 (d, 2H)	Verfahren D)	3	.90 (m, 5H), 6.80-7.40
			m, 6H), 7.90 (d, 2H)



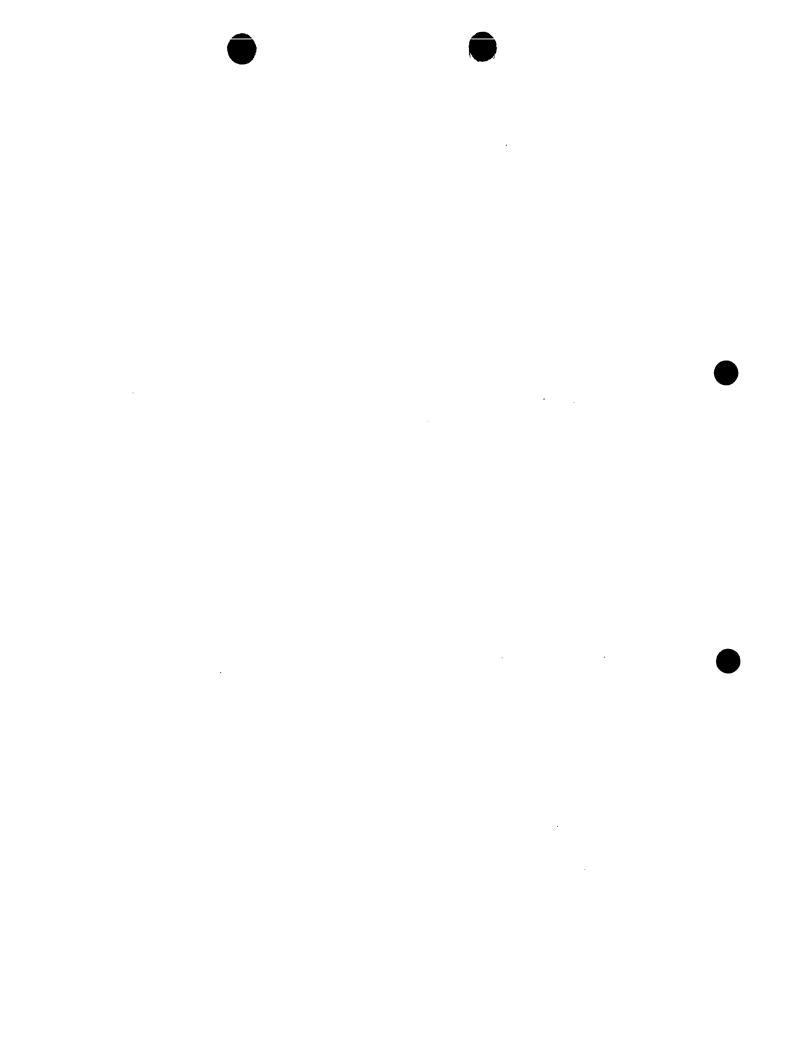
Beispiel		-11-1-1-5
Boispion		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
		wahl)1) oder LC/MS
	Struktur	(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
195		1.50 (m, 4H), 1.90 (m
(Aus 193 und	ÇH₃ ∜ O∽O N.	2H), 2.40 (t, 2H), 2.70 (m,
N-Phenyl-	8 ( ()	8H), 3.10 (m, 8H), 3.60
piperazin)	H ₂ C ₀	(m, 5H), 3.90 (s, 3H), 4.00
		(t, 2H), 6.80-7.40 (m,
		11H), 7.90 (d, 2H)
196	~	574 (M+1)
(Aus 195		( /
über	HO O (N)	
Verfahren E)	но Ч	
	~~ ^N \ o¹	
	O	
197	ОН	1 50 2 80 ( 2010 2 60
(Aus 194 und	<b>~</b> ℃0	1.50-2.80 (m, 20H), 3.60
N-2-Pyrimi-	N OH	(s, 2H), 3.80 (m, 6H), 4.00
dinpiperazin		(t, 2H), 6.50-7.40 (m, 7H),
und über	\	7.90 (d, 2H), 8.20 (d, 2H)
	\hat{\range}	
Verfahren E)	, N	
	Z Z Z	



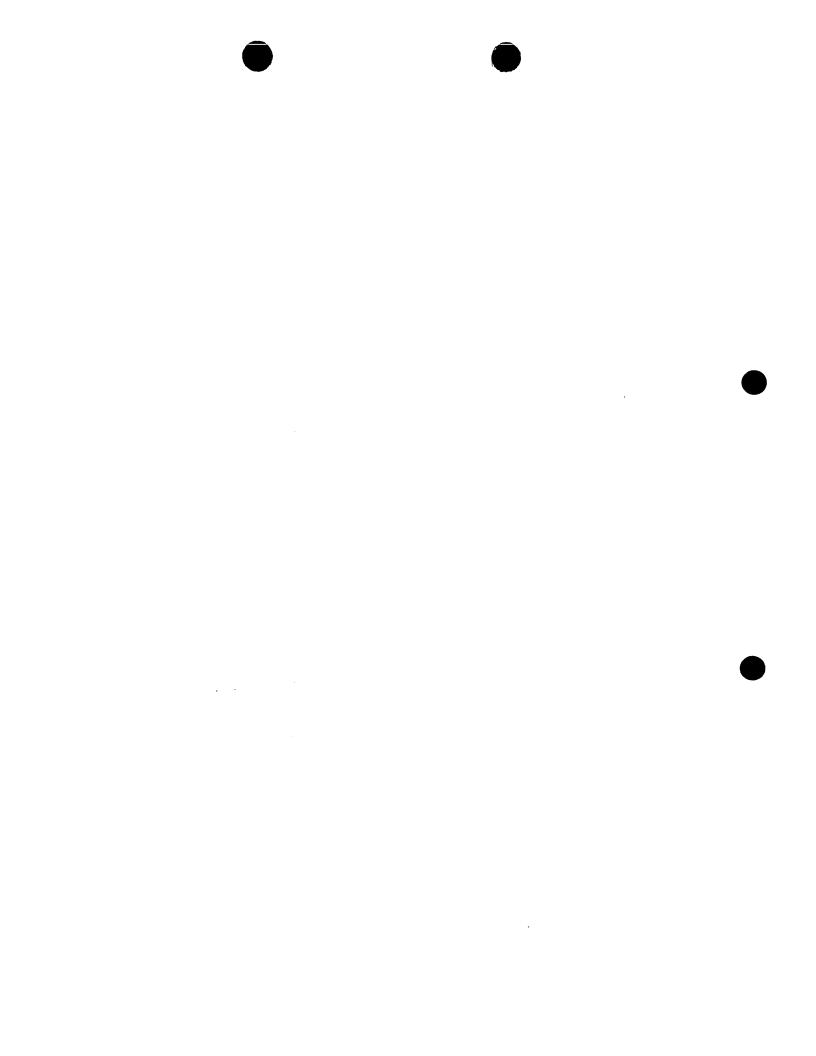
Beispiel		physikalische Daten:
2		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
		i
	0. 1.	wahl) ¹⁾ oder LC/MS
	Struktur	(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
198	o ^{CH₃}	1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H),
(Aus 194 und		2.70 (m, 12H), 3.10 (m),
N-Phenyl-	MAN OCH3	3.60 (m, 5H), 4.00 (m,
piperazin)	<u></u>	5H), 6.80-7.40 (m, 11H),
	<u> </u>	7.90 (d, 2H)
	( <mark>N</mark> )	
	Ä	
199	ÓН	1.50 (m, 8H), 2.20 (t, 2H),
(Aus 198		2.80-2.50 (m, 12H), 3.20
über	N~~~ OH	(m, 4H), 3.80 (s, 2H), 4.00
Verfahren E)		(t, 2H), 6.80-7.40 (m,
	ζ,	11H), 7.90 (d, 2H)
	( <u>N</u> )	(-,,
	N	
	igstyle	
200		1.50-3.20 (m), 3.60 (m,
(Aus 193 und	<b>\</b>	5H), 4.00 (m, 5H), 6.80-
N-2-Methyl-		7.40 (m, 10H), 7.90 (d,
phenylpiper-	.N. Lö i	2H)
azin)	N OO CH.	,
ueilly	нзс	



Beispiel		
		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
	<b>a.</b> 1.	wahl)1) oder LC/MS
	Struktur	(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
201		1.50 (m, 6H), 2.20 (m,
(Aus 200		5H), 2.80-2.50 (m), 3.20
über	Д ЦМОН	(m), 3.60 (s, 2H), 4.00 (t,
Verfahren E)		2H), 6.80-7.40 (m, 10H),
	Ä	7.90 (d, 2H)
	H ₃ C ²	
202	QMe	1.50 (m, 14H), 2.80-2.10
(Aus 194 und	, o	(m, 14H), 3.60 (m, 5H),
Piperidin)	OMe OMe	3.90 (m, 5H), 6.80-7.40
	<b>~</b> Q	(m, 6H), 7.90 (d, 2H)
	<u> </u>	
	Ö	
203	ОН	1.50 (m, 14H), 2.80-2.10
(Aus 202		
über	N OH	(m, 14H), 3.60 (s, 2H),
	J, B	3.90 (t, 2H), 6.80-7.40 (m,
Verfahren E)	\	6H), 7.90 (d, 2H)
	( ^N )	
	$\checkmark$	
204	CH₃	1.30 (t, 3H), 2.20 (m, 2H),
(Aus IX und	0 1	2.80 (m, 4H), 3.00 (t, 2H),
1,3-Dibrom-	H.Co.	3.50 (t, 2H), 3.80 (s, 2H),
propan über	N O Br	3.90 (s, 3H), 4.00 (m, 4H),
Verfahren D)		4.30 (q, 2H), 6.80-7.40 (m,
		8H), 8.00 (m, 4H).



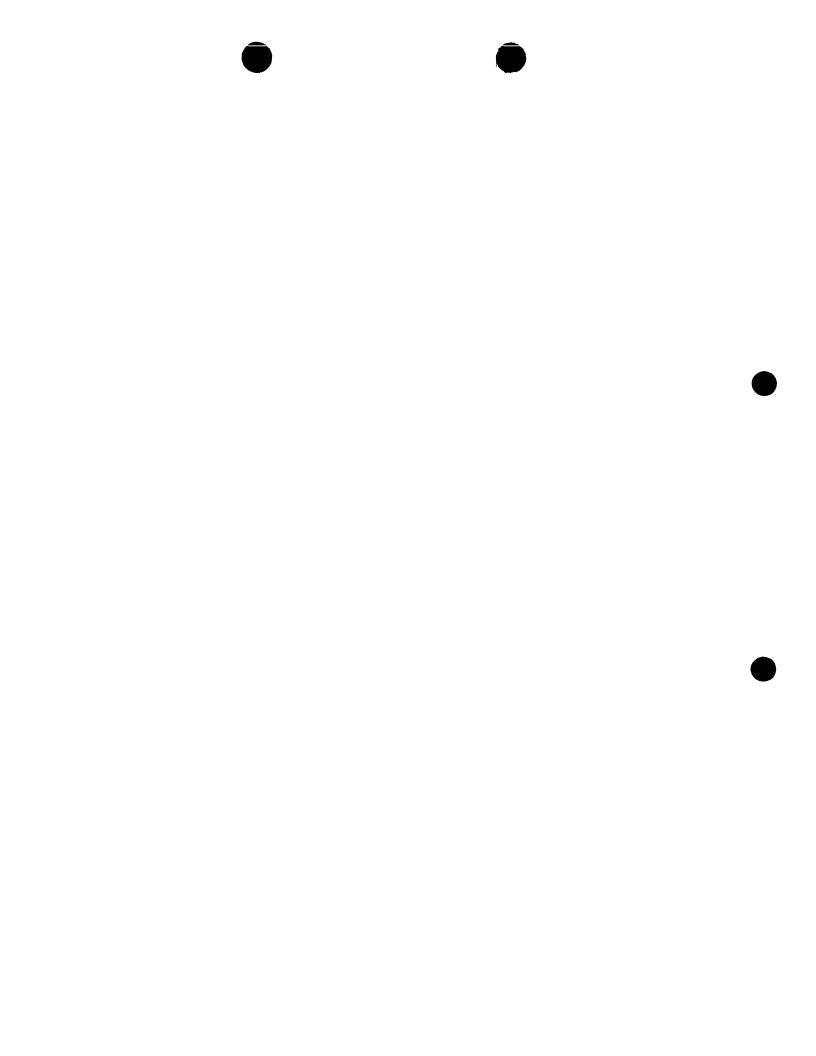
Beispiel		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
		wahl) ¹⁾ oder LC/MS
	Struktur	(Masse/ Retentionszeit
	Buaria	[min]) ²⁾
205		652 (M+1), Rt=2.53 ³⁾
(Aus 204 und	S JN~₩	
N-2-Methyl-	OH	
phenylpipera-		
zin und über	ОН	
Verfahren E)	н₃с∼	
206		638 (M+1), Rt=2.39 ³⁾
(Aus 204 und	<b>X</b>	
N-Phenyl-	NOHOH	
piperazin und	( ^h ) ^o t o	
über	OH	
Verfahren E)		
207	ÇH₃	1.30 (t, 3H), 1.90 (m, 2H),
(Aus 204 und	٥	2.50 (m, 6H), 2.90 (m,
N-4-Trifluor-	, C,	6H), 3.20 (m, 4H), 4.00
methylphenyl	H ₃ COTO NO	(m, 9H), 4.30 (q, 2H),
piperazin)		6.80-7.40 (m, 12H), 8.00
P-P	r F	(m, 4H).
208	<b>О</b> Н	706 (M+1), Rt=2.64 ³⁾
(Aus 207		,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,
über	HO NO NO	
Verfahren E)		
verialiten E)	₩ FF F	



Beispiel		physikalische Daten:
		¹ H-NMR (δ in ppm, Aus-
		wahl)1) oder LC/MS
	Struktur	(Masse/ Retentionszeit
		[min]) ²⁾
209	Ē	1.30 (t, 3H), 1.90 (m, 2H),
(Aus 204 und	OEt F	2.50 (m, 6H), 2.80 (s, 4H),
N-2,4-Di-	° (N)	3.00 (m, 6H), 4.00 (m,
fluorphenyl-	MeO	9H), 4.30 (q, 2H), 6.80-
piperazin)	VN N P	7.40 (m, 11H), 8.00 (m,
	$\bigcirc$	4H).
210	Ę	674 (M+1); Rt=2,60 ²⁾
(Aus 209	он 🗘 ғ	
über	۰٬۲۰۰ (۱٬۱۰۰)	
Verfahren E)	но	
	~	

- 1) NMR-Bedingungen: d6-DMSO, 300 MHz
- 2) LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*150 mm; Eluent: Acetonitril/0,6 g HCl 30%ig/H2O; Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,6 ml/min; Detektor: UV 210 nm
- 3) LC/MS-Bedingungen: Säule: Symmetry C18 2,1*50 mm; Eluent: Acetonitril/H2O (0,1% Ameisensäure); Gradient: 10 % Acetonitril bis 90 % Acetonitril; Fluss: 0,5 ml/min; Detektor: UV 210 nm

## 211: Methyl-6-{[{2-[2-(1,1'-biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]ethyl}(5-tert-butoxy-5-oxopentyl)-amino]methyl}nicotinat

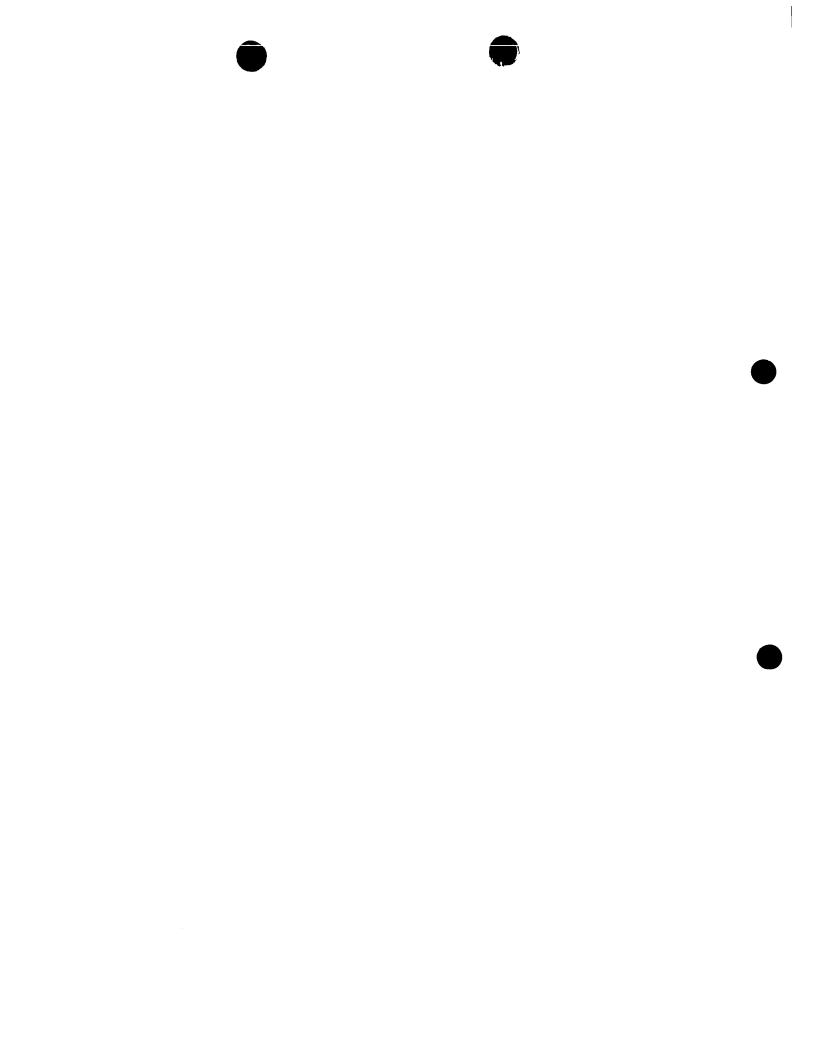


Zu einer Lösung von 132.0 mg (0.29 mmol) XXa in 3 ml DMF wurden 198.5 mg (1.44)mmol) Kaliumcarbonat, 121.1 mg (0.32)mmol) Methyl-6-(bromomethyl)nicotinat sowie eine katalytische Menge KI zugegeben. Man rührte 16 h bei Raumtemperatur und kontrollierte die Reaktion Dünnschichtchromatographie. Die Lösung wurde mit Wasser versetzt und man extrahierte mit Ethylacetat/Cyclohexan 1:1. Die vereinten organischen Phasen wurden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wurde chromatografisch gereinigt (Kieselgel, Cyclohexan/Ethylacetat 10:1).

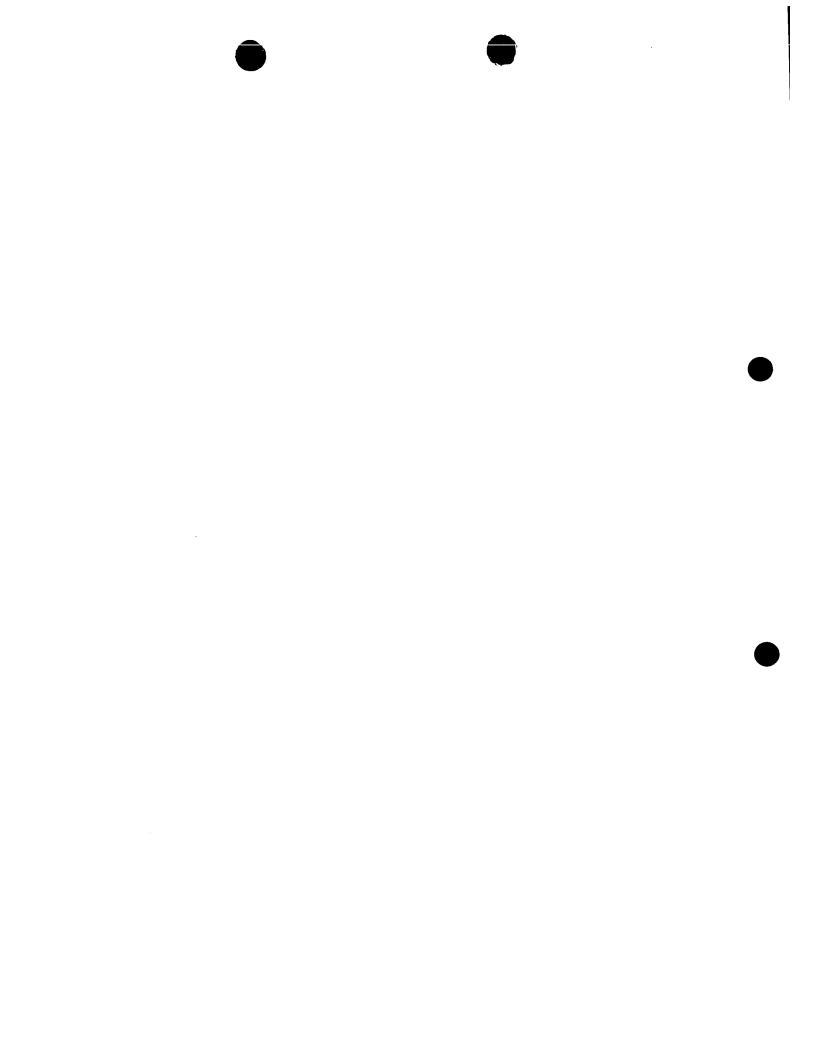
Ausbeute: 55.8%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):  $\delta$  = 1.16 – 1.58 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 2.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70 – 2.81 (m, 2H), 2.82 – 2.92 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.82 – 7.62 (m, 14H), 8.04 – 8.17 (m, 1H), 9.02 – 9.08 (m, 1H).

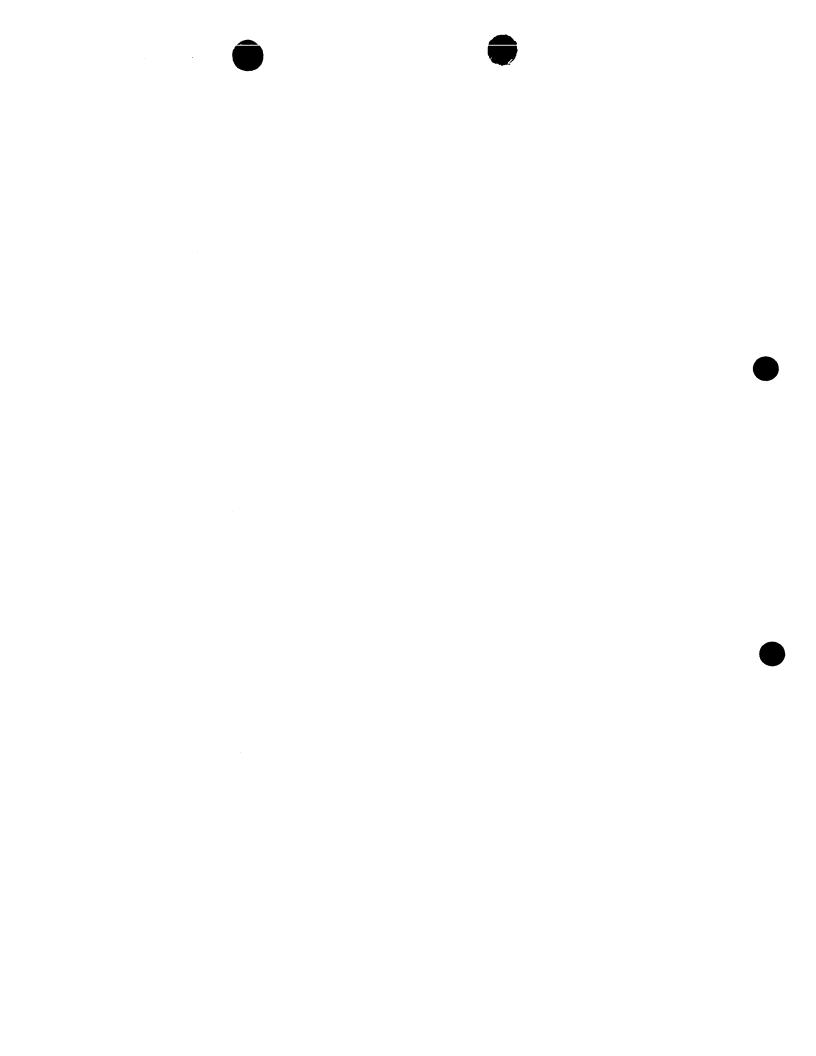
Auf analoge Weise wurden hergestellt:



		Aus-	physikalische Daten:
		beute	¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispie	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
			[min])
212		66.4	¹ H NMR (300 MHz
(aus XX			CDCl ₃ ): $\delta = 1.39$ (s
und 2-			9H), 1.45 – 1.52 (m
Methoxy	0		4H), $2.07$ (t, $J = 7.4$ Hz,
carbonyl	-		2H), 2.47 (t, $J = 6.6$ .Hz,
benzyl-			2H), 2.65 – 2.75 (m,
chlorid)			2H), 2.77 – 2.87 (m,
		1 1	2H), 3.81 (s, 3H), 3.90
		1 1	(s, 2H), 5.05 (s, 2H),
		1 1	5.78 – 7.80 (m, 17H).
213		85.5	H NMR (300 MHz,
(aus XXa			CDCl ₃ ): $\delta = 1.35 - 1.64$
und 3-t-		(	m, 4H), 1.40(s, 9H),
Butoxy-		1	.57 (s, 9H), 2.10 (t, J=
carbonyl-			.2 Hz, 2H), 2.47 (t, J=
benzyl-			.4 Hz, 2H), 2.66 – 2.76
chlorid)			m, 2H), 2.79 – 2.91 (m,
		2	H), 3.63 (s, 2H), 5.05
			s, 2H), 6.80 – 7.92 (m,
		17	7H).
214		42.8 ¹ F	H NMR (300 MHz,
(aus XXa			DCl ₃ ): $\delta = 1.31 - 1.57$
und 2-		1	n, 4H), 1.40 (s, 9H),
Methoxy-	, V	J	11 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H),
4-		1	51 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 2H),
methoxy-		İ	58–2.78 (m,2H), 2.81



		Aus-	physikalische Daten:
Deinoi 1		beute	lH-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
<u></u>			[min])
carbonyl-			-2.92 (m, 2H), 3.66 (s
benzyl-			2H), 3.80 (s, 3H), 3.87
chlorid)			(s, 3H), 5.05 (s, 2H),
		1 1	6.81–7.64 (m, 16H).
215		55.6	H NMR (300 MHz,
(aus XXa			CDCl ₃ ): $\delta = 1.34 - 1.61$
und 3-			m, 4H), 1.40 (s, 9H),
Methoxy-	ŢĪ		.03–2.16 (m, 2H), 2.35
4-meth-	·		2.55 (m, 2H), 2.64 –
oxycar-		1	.76 (m, 2H), 2.77 –
bonyl-			.93 (m, 2H), 3.59 (s,
benzyl-	j		H), 3.79 (s, 3H), 3.84
chlorid)			, 3H), 5.04 (s,2H),
			73–7.73 (m, 16H).
216	9		H NMR (300 MHz,
(aus XXa		1	DCl ₃ ): $\delta = 1.34 - 1.59$
und 4-		ł	n,4H), 1.40 (s,9H),
Methoxy-		i	11 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}, 2\text{H}),$
carbonyl-	0 0	- 1	16 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}, 2H)$ ,
methyl-	1		
benzyl-	·	- 1	52-2.74 (m, 2H), 2.78
chlorid)			.90 (m, 2H), 3.56 (s,
		ļ	(i), 3.58 (s, 2H), 3.65
			3H), 5.05 (s,2H), 6.80
			.64 (m, 17H).



Beispiel	Struktur	Ausbeute (%)	physikalische Daten: ¹ H-NMR (δ in ppm, Auswahl) oder LC/MS (Masse/ Retentionszeit [min])
217	o.k	50.1	LC/MS: 4.52 min, m/z
(aus XXb	V N		= 614 (M+1).
und 4-	c ^o S		().
Methoxy-			
carbonyl-			
benzyl-	$\vee$		
chlorid)			

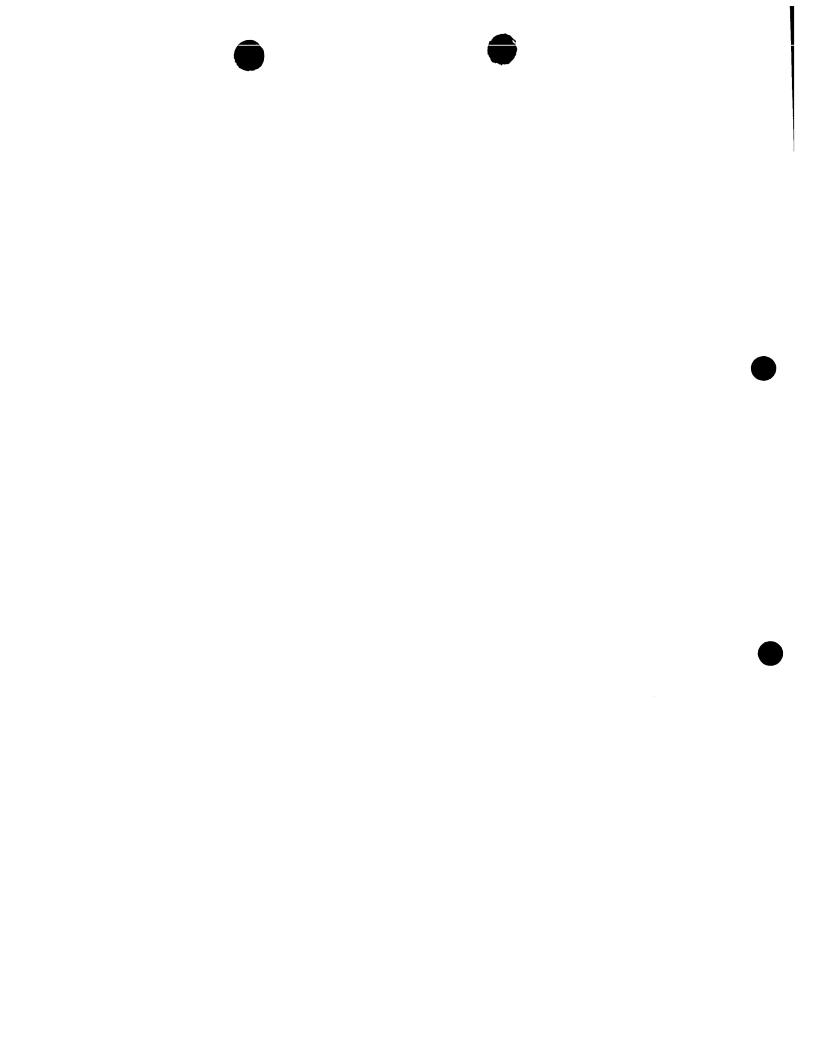
- 165 -

218: 5-{{2-[2-(1,1'-Biphenyl-4-ylmethoxy)phenyl]ethyl}{2-methoxy-4-(methoxy-carbonyl)-benzyl]-amino}pentansäure Hydrochlorid

Zu einer Lösung von 96.7 mg (0.15 mmol) der Verbindung aus Bsp. 214 in 3 ml Dioxan wurden 5 ml 1 M HCl in Dioxan zugegeben. Man rührte bei Raumtemperatur und kontrollierte die Reaktion per Dünnschichtchromatographie. Nachdem die Reaktion beendet war, entfernte man das Lösungsmittel und reinigte das Produkt chromatografisch (Kieselgel, CH₂Cl₂/MeOH 10:1).

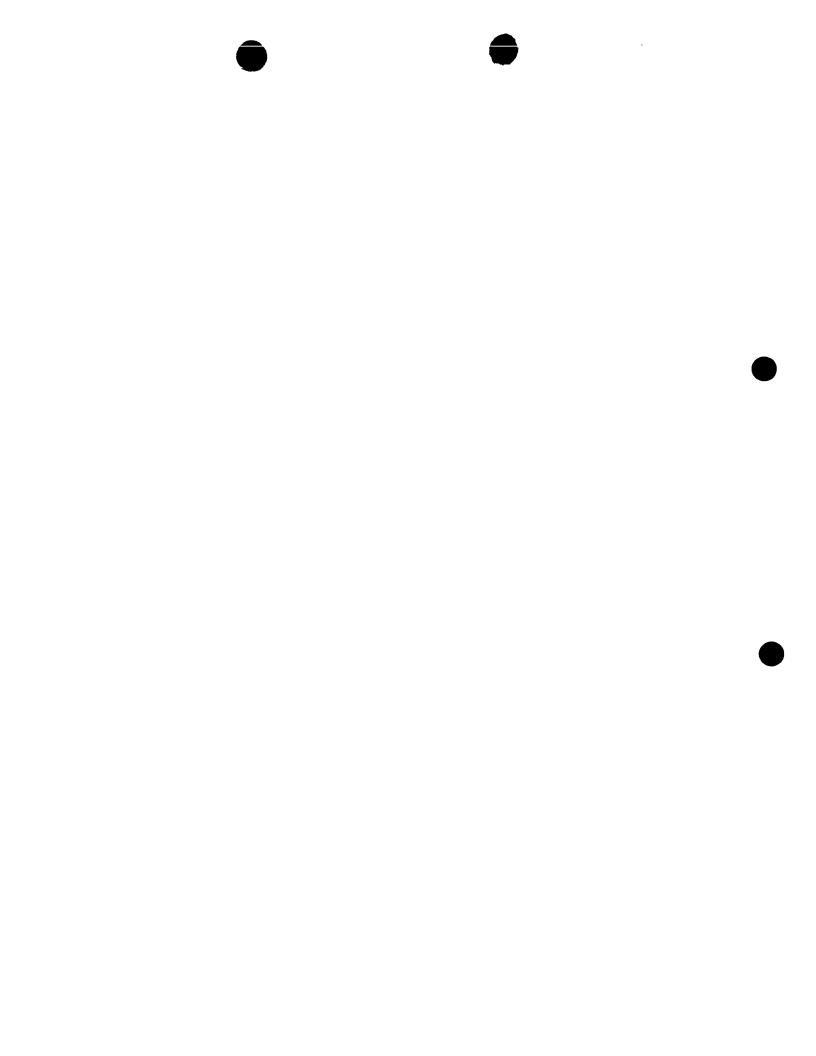
Ausbeute: 51.8 mg (55.2 %)

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆):  $\delta$  = 1.37 – 1.49 (m, 2H), 1.59 – 1.80 (m, 2H), 2.03 – 2.26 (m, 2H), 2.95 – 3.37 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 4.34 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.82 – 7.77 (m, 16H), 9.45 (bs, 1H), 12.08 (bs, 1H).

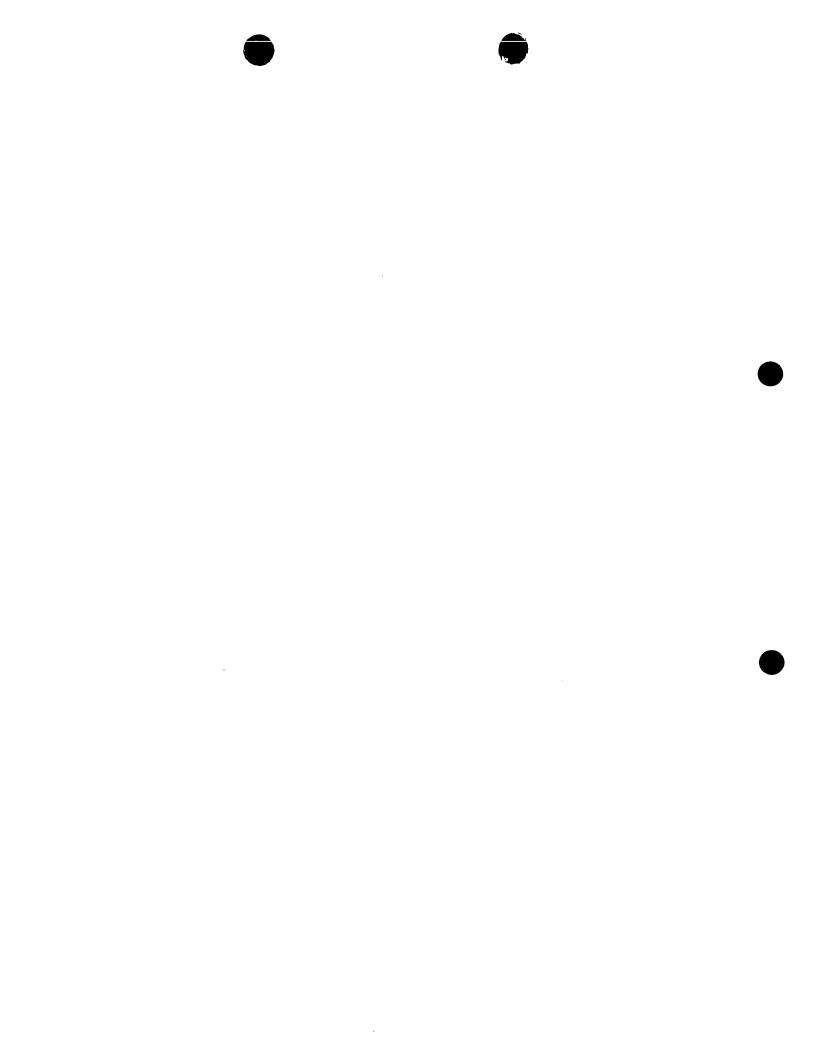


Auf analoge Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt, wobei eine weitergehende Verseifung des Monoesters auf folgende Weise erreicht wurde: Eine Mischung aus 0.078 mmol Monoester, 1 ml Wasser, 200 µl 45%ige NaOH und 2 ml Dioxan wurden 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Man säuerte mit 1 N HCl an und entfernt das Lösungsmittel. Der Rückstand wird in Ethanol aufgenommen und man filtriert das gebildete Natriumchlorid ab. Das Produkt wurde chromatographisch (präparative Dünnschichtchromatografie, EtOH) gereinigt.

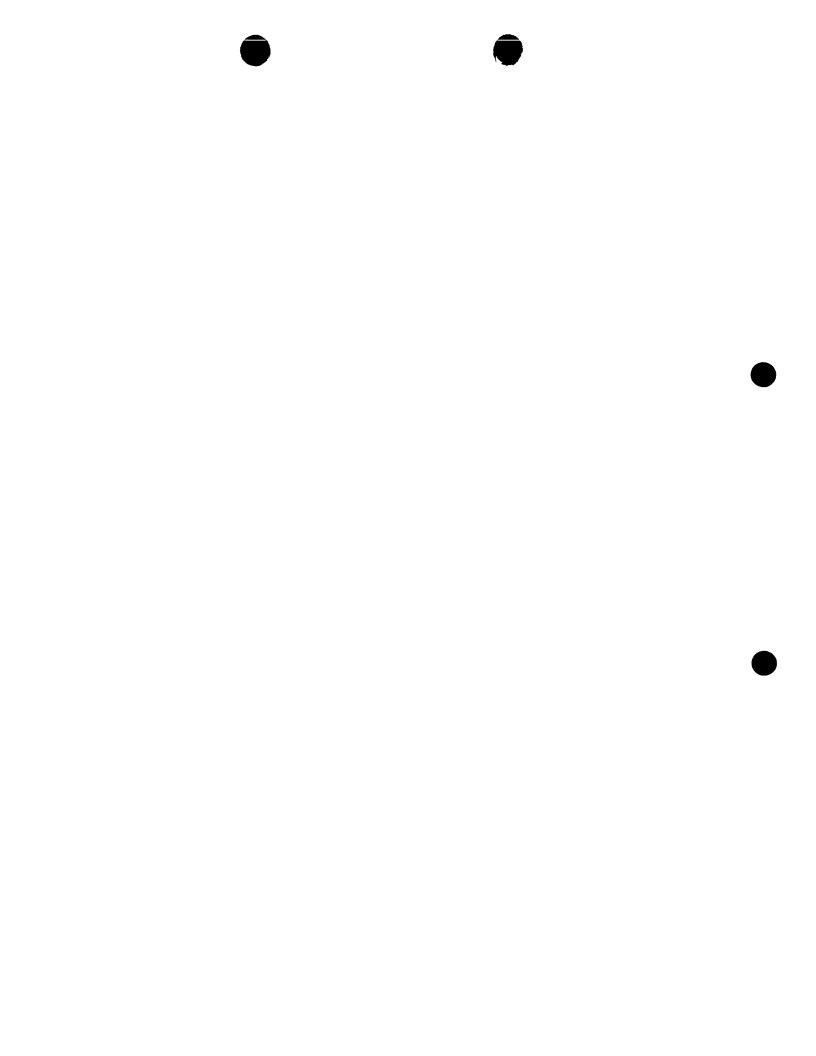
		Aus-	physikalische Daten:
		beute	¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
ļ			[min])
219		69.4	¹ H NMR (300 MHz,
(aus XXa			DMSO-d ₆ ): $\delta = 1.38$ -
und 5-	N OH		1.77 (m, 8H), 2.21 –
Brompen-	HOYE		2.35 (m, 4H), 3.02 –
tansäure-	O OH FF		
ethylester			3.26 (m, 6H), 3.27 –
analog		1 1	3.60 (m, 2H), 5.02 (s,
211 und		l í	2H), 6.64 – 7.69 (m,
218)		1 1	13H), 9,14 (bs, 1H),
220			12.10 (bs, 2H).
	Q Q Q N OH	77.3	LC/MS: 3.61 min [m/z
(aus 212)			= 552 (M+H)]
221		39.8	H NMR (400 MHz,
(aus 213)			
			DMSO-d ₆ ): $δ = 1.42$ (t,
		J	7 = 7.3 Hz, 2H), 1.58 –



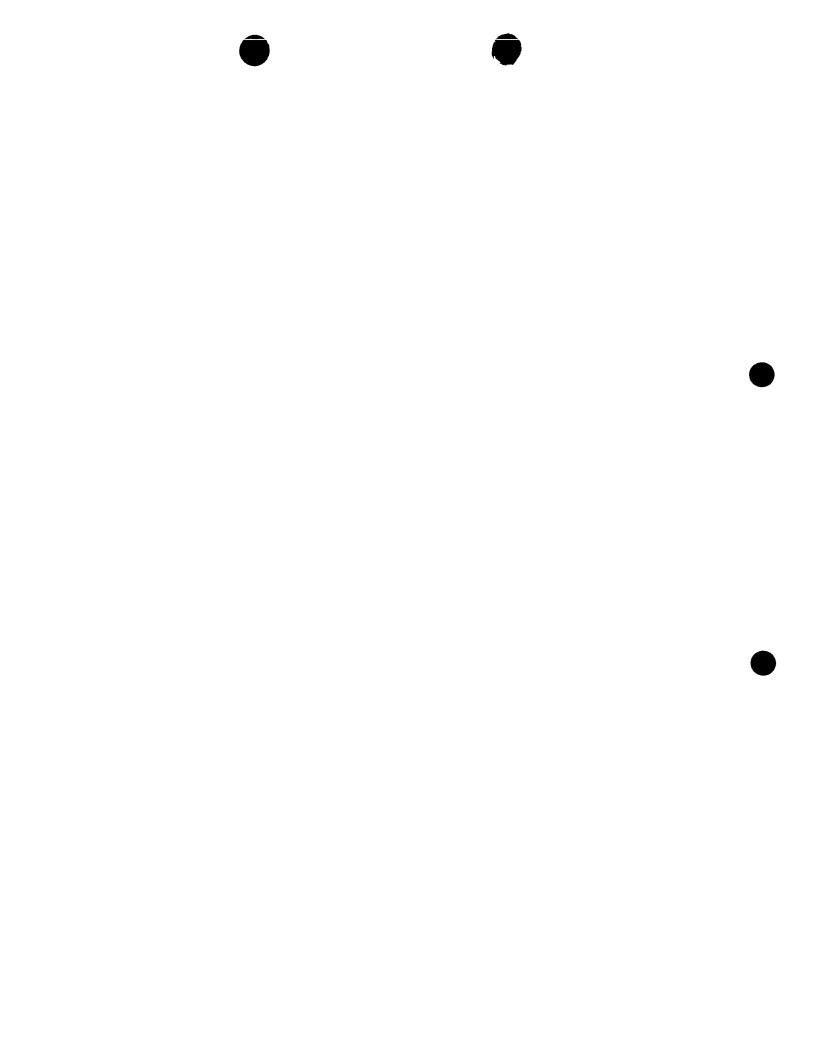
	<u> </u>		
		Aus-	physikalische Daten:
		beute	¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
			[min])
			1.86 (m, 2H), 2.15 (t, J
	ОН		= 7.3 Hz, 2H), 2.86 –
			3.25 (m, 7H), 4.45 (s,
			2H), 5.14 (s, 2H), 6.67
	ООН		- 8.33 (m, 17H), 12.18
			(bs, 1H), 13.12 (bs,1H).
222		44.6	¹ H NMR (400 MHz,
(aus 211)			DMSO- $d_6$ ): $\delta = 1.38 -$
	CIH		1.49 (m, 2H), 1.62 -
	OH)		1.75 (m, 2H), 2.17 (t, J
			= 7.3 Hz, 2H), 3.01 -
	N N		3.11 (m, 2H), 3.12 -
	Ö		3.21 (m, 2H), 3.22 –
			3.46 (m, 3H), 3.84 (s,
			3H), 4.62 (s, 2H), 5.14
			(s, 2H), 6.82 – 8.39 (m,
			16H), 9.08 (bs, 1H).
223	CI ^H	32.8	H NMR (400 MHz,
(aus 215)		i	DMSO-d ₆ ): $\delta = 1.28 -$
	OH OH		1.53 (m, 2H), 1.60 –
			1.83 (m, 2H), 2.08 –
	Ĭ I `		2.25 (m, 2H), 2.93 –
	,	. :	3.39 (m, 6H), 3.75 (s,
			3H), 3.87 (s, 3H), 4.39
			(s, 2H), 5.15 (s, 2H),
		ľ	6.77 – 7.80 (m, 16H),
L			



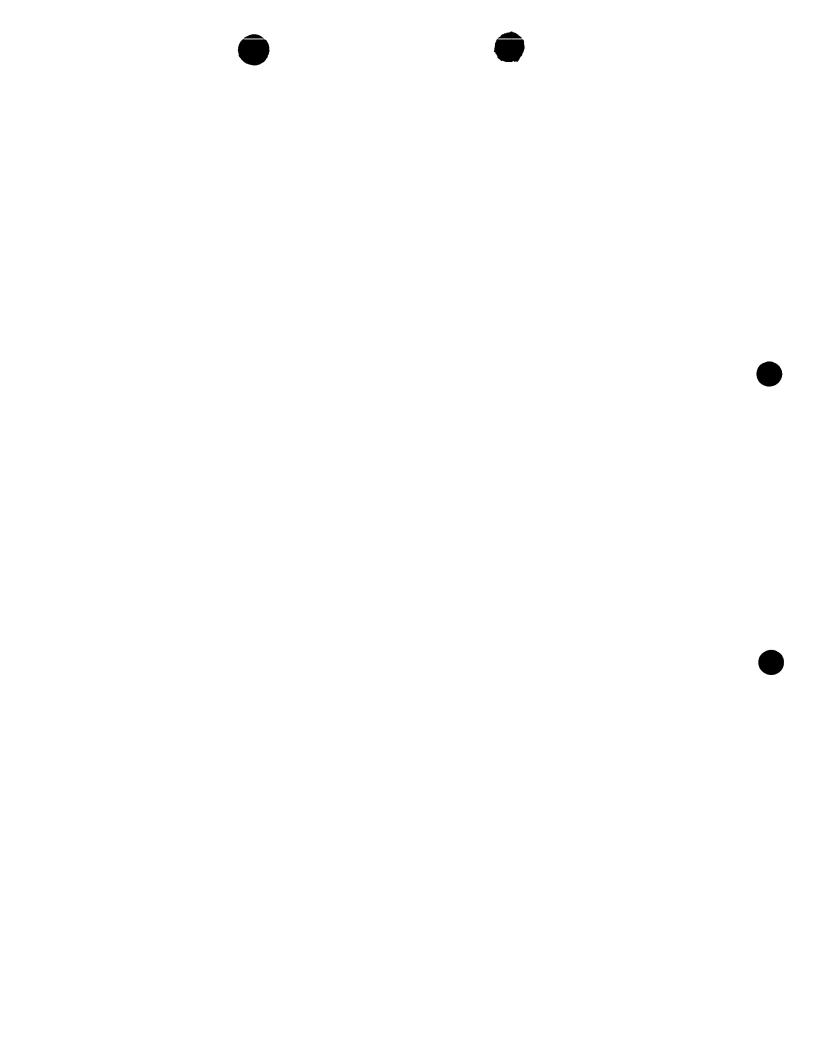
		T .	<del></del>
1		Aus-	physikalische Daten:
		beute	¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
			[min])
			10.26 (bs, 1H), 12.11
			(bs, 1H).
224		48.8	¹ H NMR (400 MHz,
(aus 216)	CI ^H		DMSO-d ₆ ): $\delta = 1.34$ –
	OH OH		1.51(m, 2H), 1.58 –
			1.80 (m, 2H), 2.16 (t, J
			= 7.4 Hz, 2H), 2.91 -
	0		3.23 (m, 6H), 3.58 (s,
			3H), 3.68 (s, 2H), 4.33
			(s, 2H), 5.15 (s, 2H),
			6.82 – 7.77 (m, 17H),
			10.12 (bs, 1H), 12.11
			(bs, 1H).
225	Cl_H 0	70.0	¹ H NMR (400 MHz,
(aus XXa	N OH		DMSO-d ₆ ): $\delta = 1.36$ –
und 4-			1.52 (m, 2H), 1.59 –
Methoxy-			1.79 (m, 2H), 2.04 –
carbonyl-	R I		2.24 (m, 2H), 2.89 –
benzyl-			3.26 (m, 6H), 3.81 (s,
chlorid			3H), 4.43 (s, 2H), 5.14
analog			(s, 2H), 6.76 – 8.13 (m,
211 und			17H), 10.24 (bs, 1H),
218)			12.09 (bs, 1H).



Beispiel Struktur (%) Auswahl) oder I (Masse/ Retenti [min])  226 (aus 216) OH 100 LC/MS = 4.09 m = 552 (M+H).	ppm, LC/MS onszeit
Beispiel Struktur (%) Auswahl) oder 1 (Masse/ Retenti [min])  226 (aus 216) OH 100 LC/MS = 4.09 m = 552 (M+H).	LC/MS onszeit
(Masse/ Retenti [min])  226 (aus 216)  OH  OH  100  LC/MS = 4.09 m  = 552 (M+H).	onszeit
(aus 216) [min])  226 (aus 216) OH 100 LC/MS = 4.09 m = 552 (M+H).	
226 (aus 216) OH 100 LC/MS = 4.09 m = 552 (M+H).	nin, m/z
(aus 216) = 552 (M+H).	nin, m/z
ОООН	
0^0H	
227 он 76.9 LC/MS = 3.60 m	in, m/z
(aus 212) = 538 (M+H).	
ОН	
	;
228 OH 78.9 LC/MS = 3.29 m	in, m/z
(aus 211) $= 539 \text{ (M+H)}.$	
N.J.OH	
229 он 76.2 LC/MS = 3.42 m	in, m/z
(aus 214) = 568 (M+H).	
ОТОН	



		Aus-	physikalische Daten:
		beute	¹ H-NMR (δ in ppm,
Beispiel	Struktur	(%)	Auswahl) oder LC/MS
			(Masse/ Retentionszeit
			[min])
230	OH OH	79.2	LC/MS = 3.32  min, m/z
(aus 215)	y v v		= 568 (M+H).
	ОН		
231		76.2	LC/MS: 3.99 min, m/z
(aus 217)	OH OH		= 558 (M+H).
	Ö		



## 232: 4-[((4-carboxybutyl){2-[2-({4-[2-(4-hydroxyphenyl)ethyl]benzyl}oxy)phenyl]-ethyl}amino)methyl]benzoesäure

27 mg

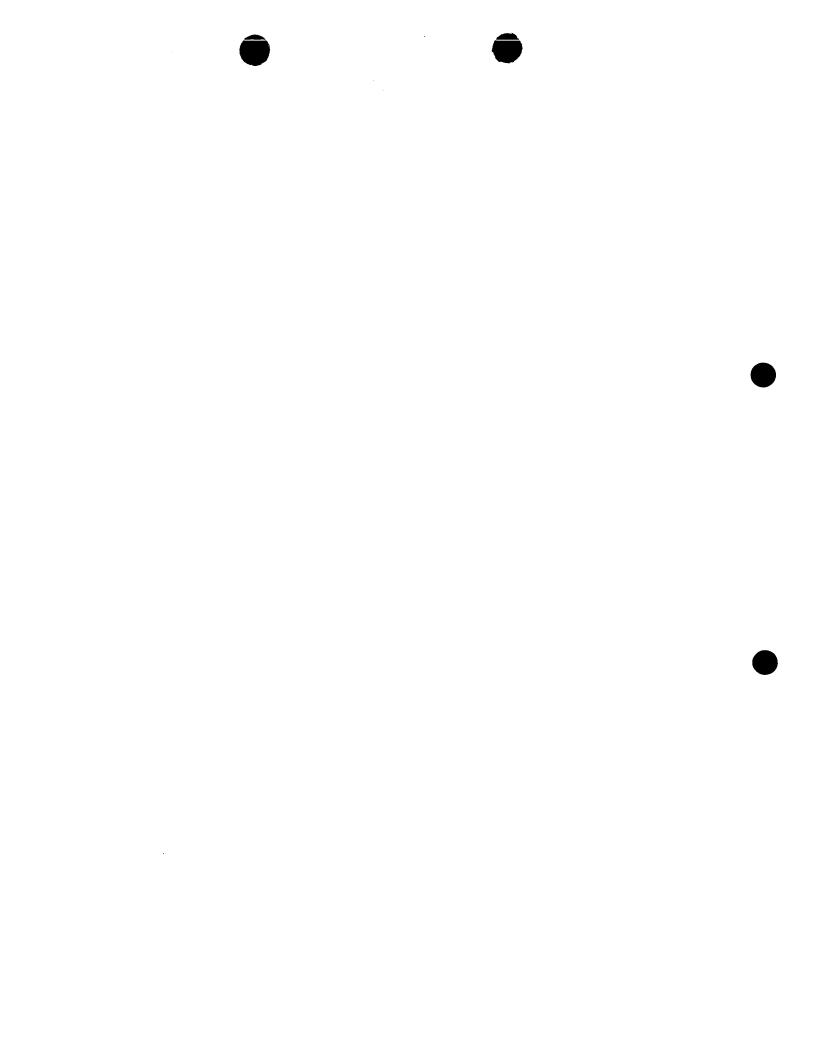
(0,037 mmol)

4-{[{2-[2-({4-[2-(4-{[Tert-

butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)ethyl]benzyl}oxy)phenyl]ethyl}(5-ethoxy-5-oxopentyl)amino]methyl}benzoesäuremethylester aus XXI werden in 10 ml THF gelöst. 0,03 ml Tetrabutylammoniumfluorid (1M Lösung in THF) werden zugegeben und die Lösung wird 1 Stunde bei RT gerührt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 2 ml Methanol gelöst. 0,05 ml Natronlauge 45% und 0,2 mL Dichlormethan werden zugegeben und die Lösung wird 8 Stunden bei RT gerührt. Die Mischung wird eingeengt, Wasser wird zugegeben und die Lösung wird mit Schwefelsäure sauer gestellt. Das Feststoff wird abfiltriert und getrocknet.

Ausbeute: 20 mg (93% d.Th.)

¹H -NMR (300 MHz, MeOD):  $\delta$ = 1.45 (m, 4H), 2.30 (t, 2H), 2.80 (m, 4H), 3.00-3.40 (m), 4.80 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.60 (m, 2H), 6.90 -7.30 (10H), 7.50 (d, 2H), 8.00 (d, 2H).



## Patentansprüche

- Verwendung von Verbindungen, welche auch in der Lage sind, die lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Angina pectoris, Ischämien und Herzinsuffizienz.
- Verwendung von Verbindungen, welche auch in der Lage sind, die lösliche Guanylatcyclase unabhängig von der im Enzym befindlichen Häm-Gruppe zu stimulieren, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Arteriosklerose, Hypertonie, thromboembolischen Erkrankungen, venösen Erkrankungen und fibrotischen Erkrankungen wie insbesondere Leberfibrose.
- 3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

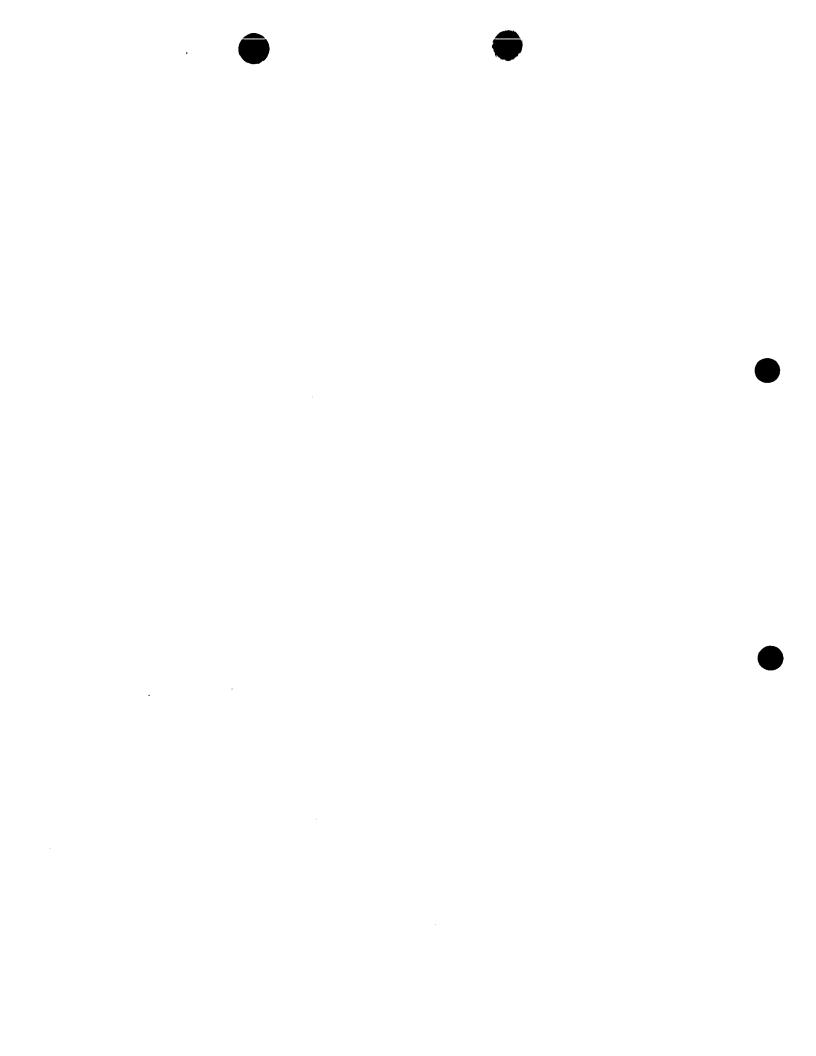
$$(R^3)_m$$
  $X-(R^1)_n$   $U-A-R^2$  (I)

worin

V fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder S(O)₀ bedeutet,

worin

R⁴ unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes
 Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis
 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen



oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

## o 0, 1 oder 2 bedeutet,

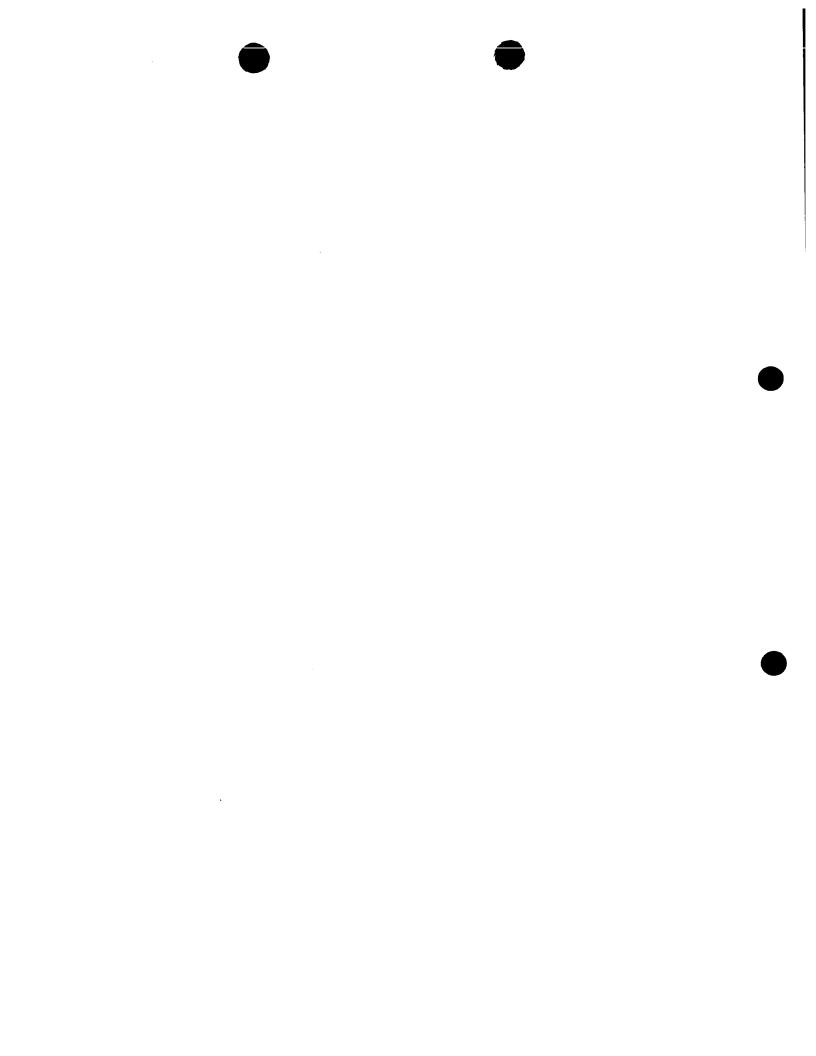
queigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ oder CONR⁵ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

worin

R⁵ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

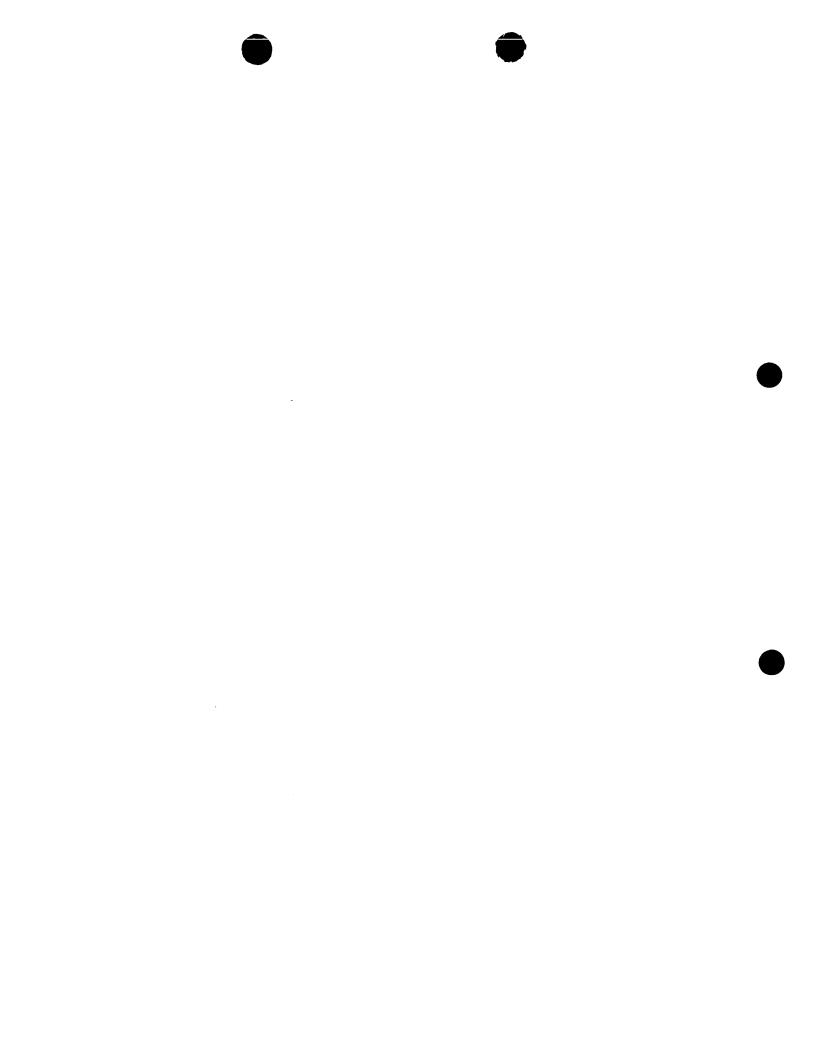
## p 0, 1 oder 2 bedeutet,

Wasserstoff, NR⁸R⁹, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können,



wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR⁶, NO₂, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰, NR⁷CONR⁷R¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

- R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁷ unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹³ bedeuten,



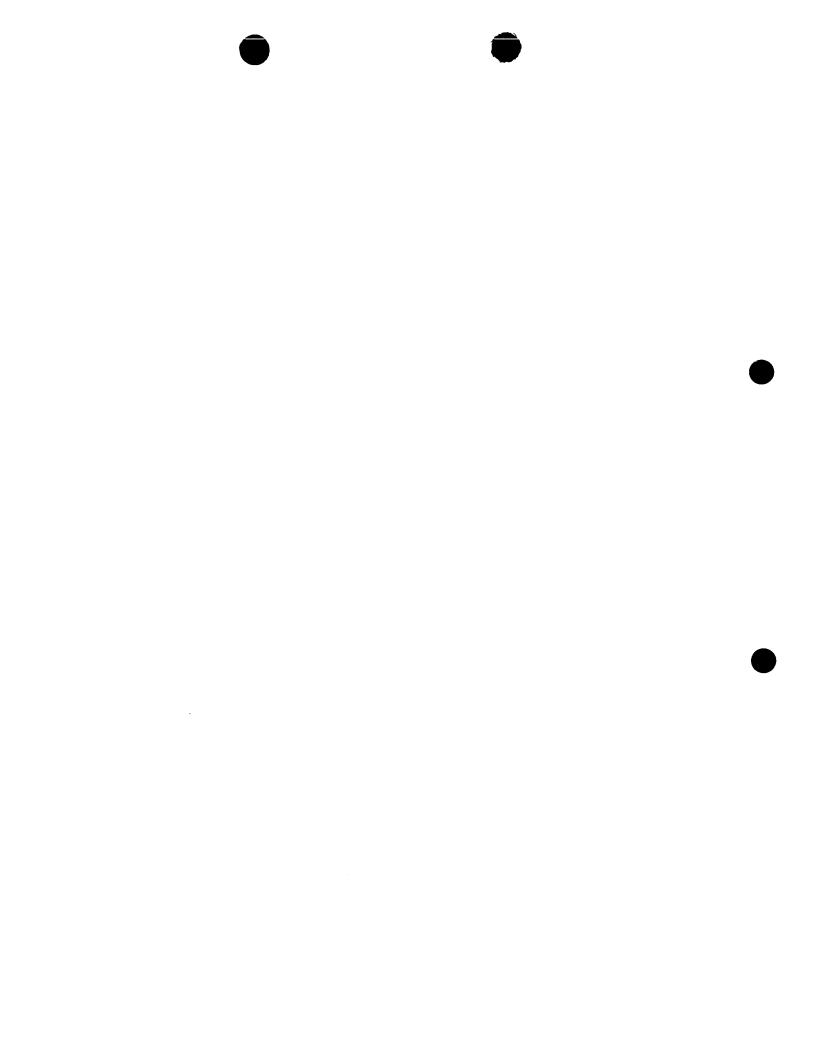


wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann, worin

R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Hetero-



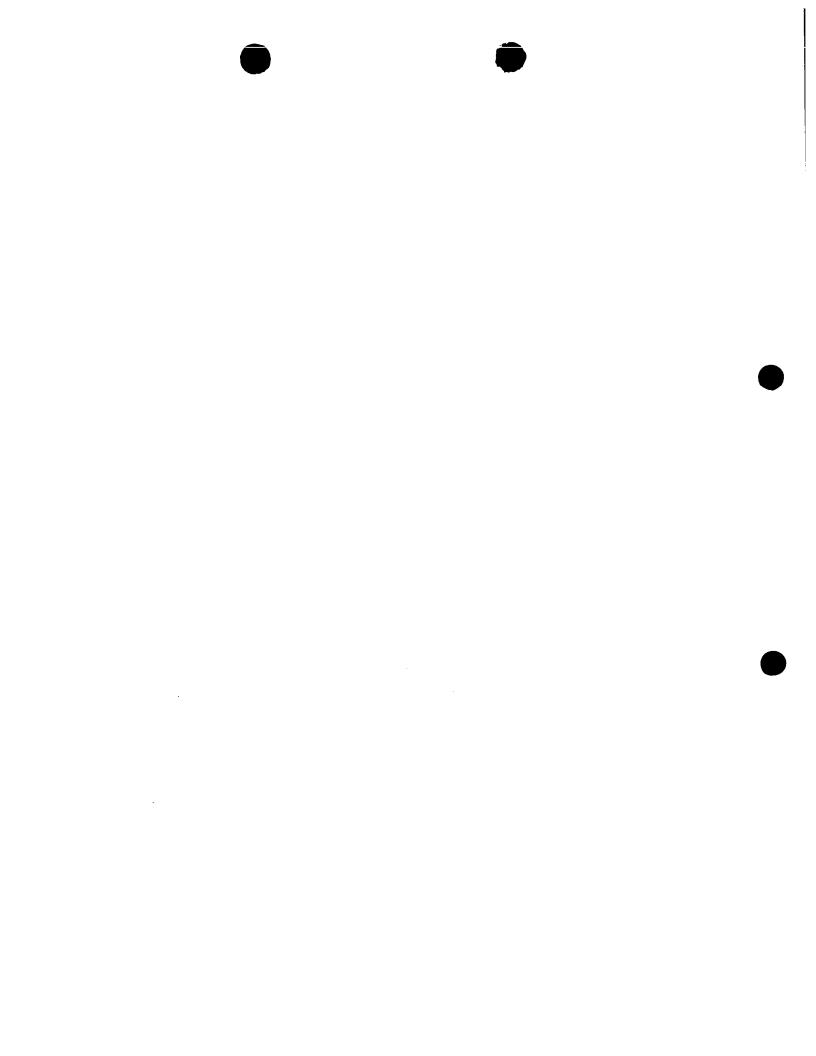
atomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁷. SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR⁶, CN, NO₂, NR⁸R⁹, CONR¹⁵R¹⁶oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können.

worin

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁵, R¹⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹⁸ bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,





worin

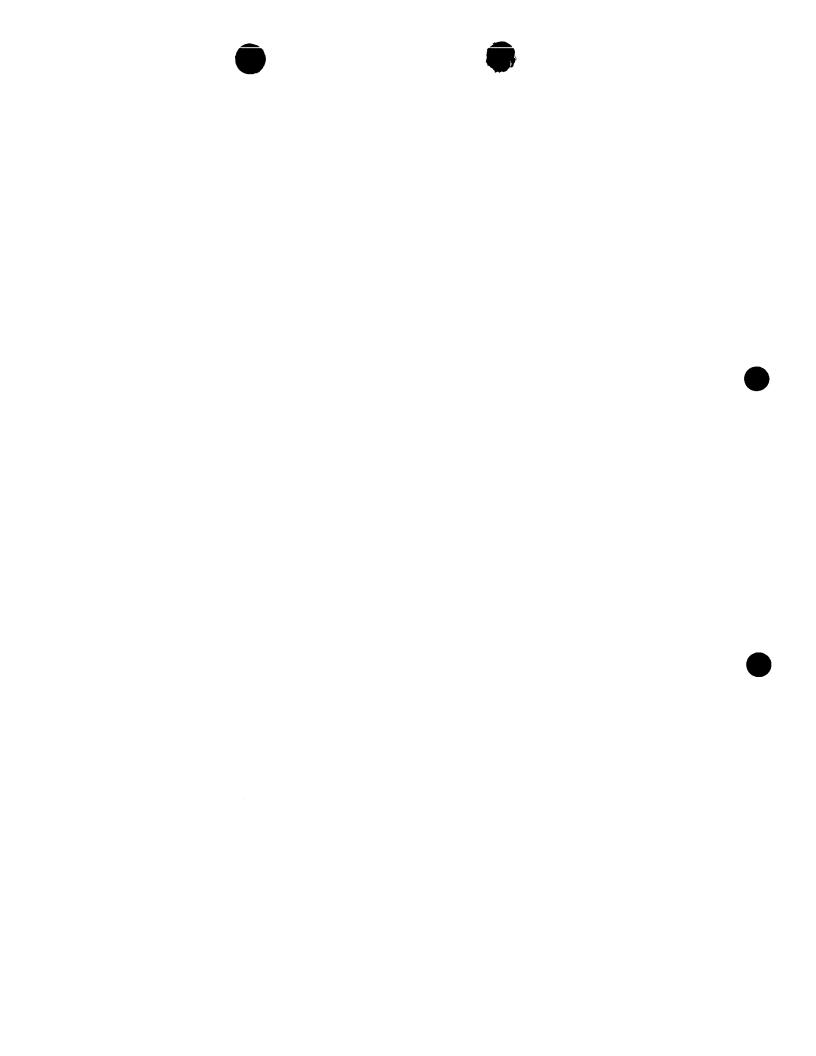
R¹⁸ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu
4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10
Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂,
NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder
Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen
substituiert sein kann,

und

 $R^{17}$ 

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,



R³ Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR¹⁹R²⁰ bedeutet,

worin

R¹⁹ und R²⁰

unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeuten.

m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,

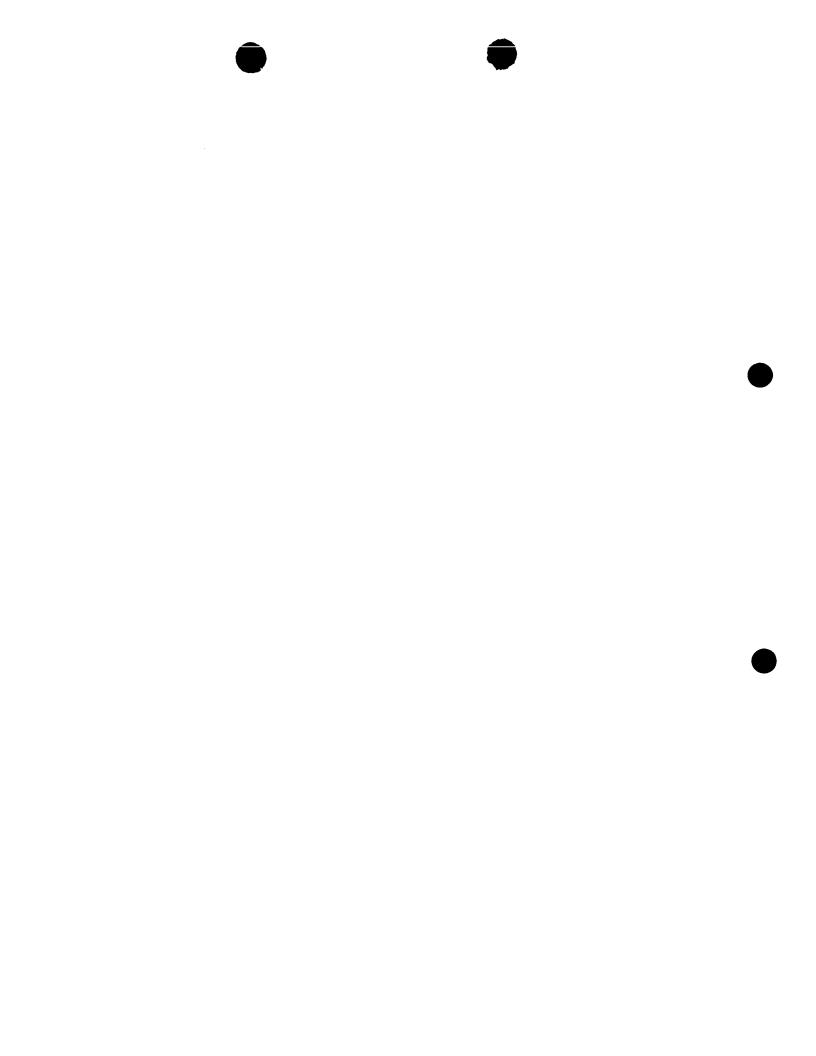
W geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine Gruppe aus O, S(O)_q, NR²¹, CO oder CONR²¹ enthalten können, oder CO, NHCO oder OCO bedeutet,

worin

q 0, 1 oder 2 bedeutet,

R²¹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

U geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.





A Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, Halogenalkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, CN, NO₂ oder NR²²R²³ substituiert sein können,

worin

 $R^{22}$  und  $R^{23}$ 

jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Carbonylalkyl oder Sulfonylalkyl bedeuten,

R² Tetrazolyl, COOR²⁴ oder CONR²⁵R²⁶ bedeutet.

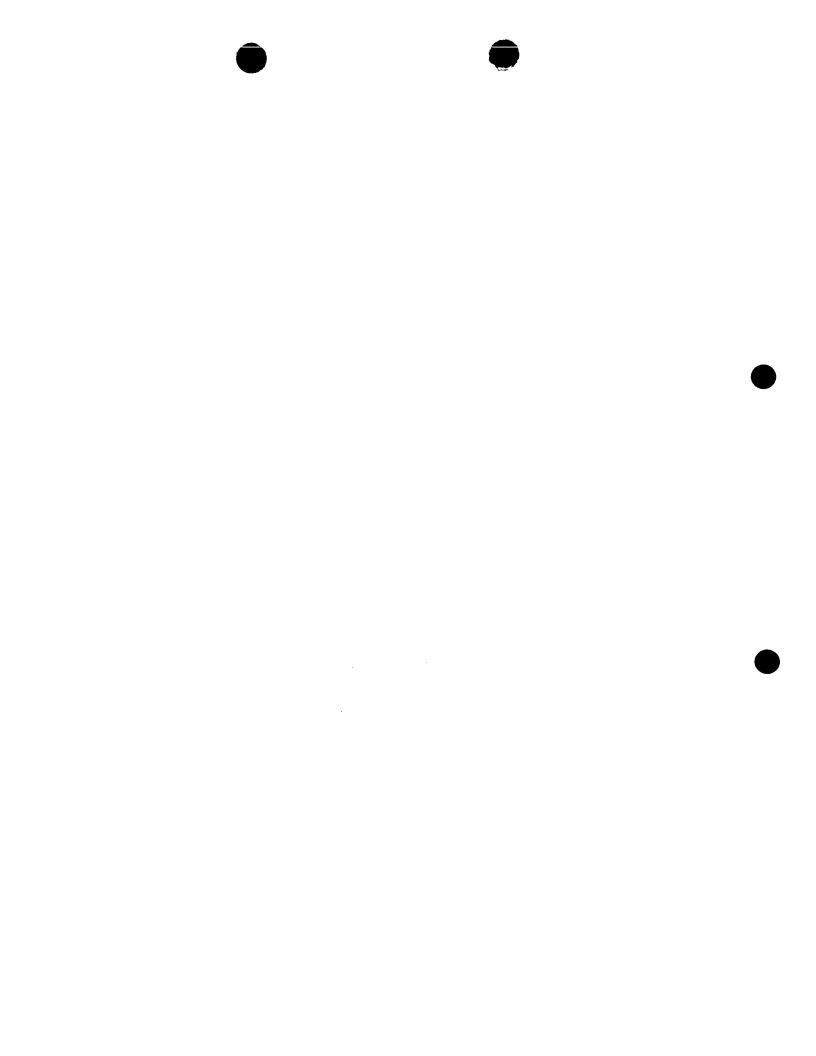
worin

 $R^{24}$ 

Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen

 $R^{25}$  und  $R^{26}$ 

jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel  $SO_2R^{27}$  bedeuten,



oder R²⁵ und R²⁶ zusammen ein fünf- oder sechsgliedrigen Ring bilden, der N oder O enthalten kann,

worin

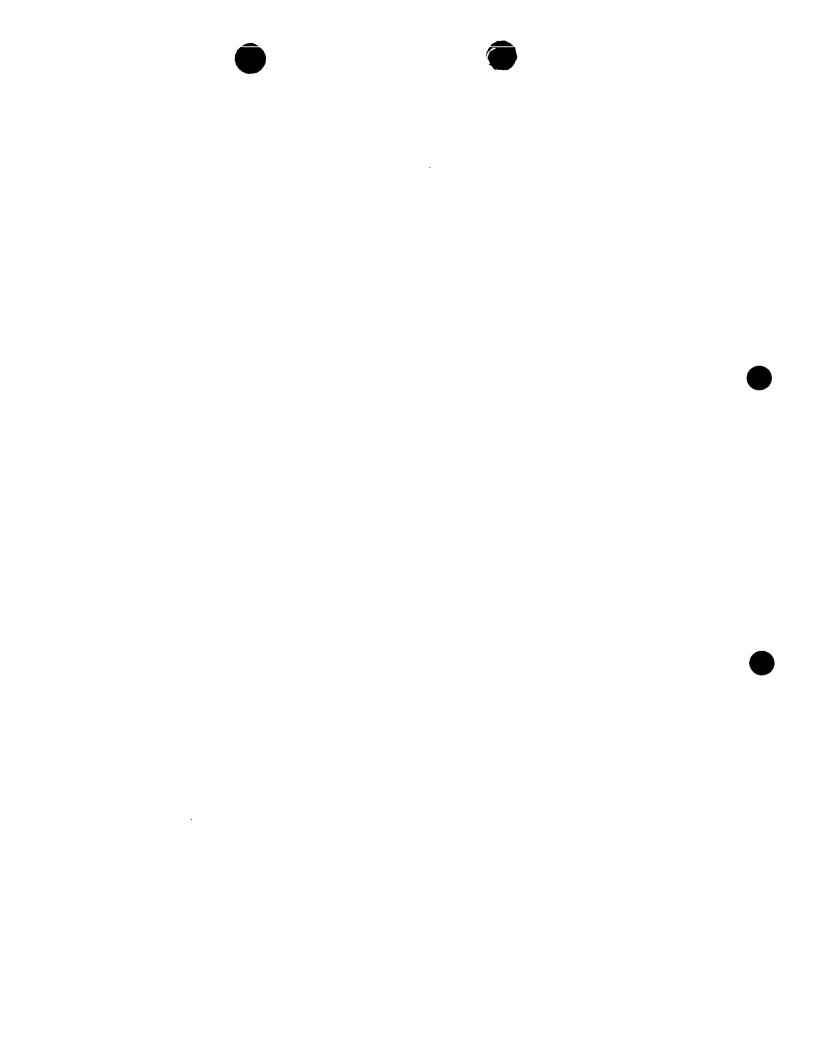
R²⁷ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus O, S(O)_r, NR²⁸, CO oder CONR²⁹, Aryl oder Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen enthalten können, wobei der Arylrest seinerseits einoder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, wobei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Ketten durch eine Alkylkette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sind,

worin

١

r 0, 1 oder 2 bedeutet,





R²⁸ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

- 181 -

- R²⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- n 1 oder 2 bedeutet;
- R¹ Tetrazolyl, COOR³⁰ oder CONR³¹R³² bedeutet,

worin

 $\mathbb{R}^{30}$ 

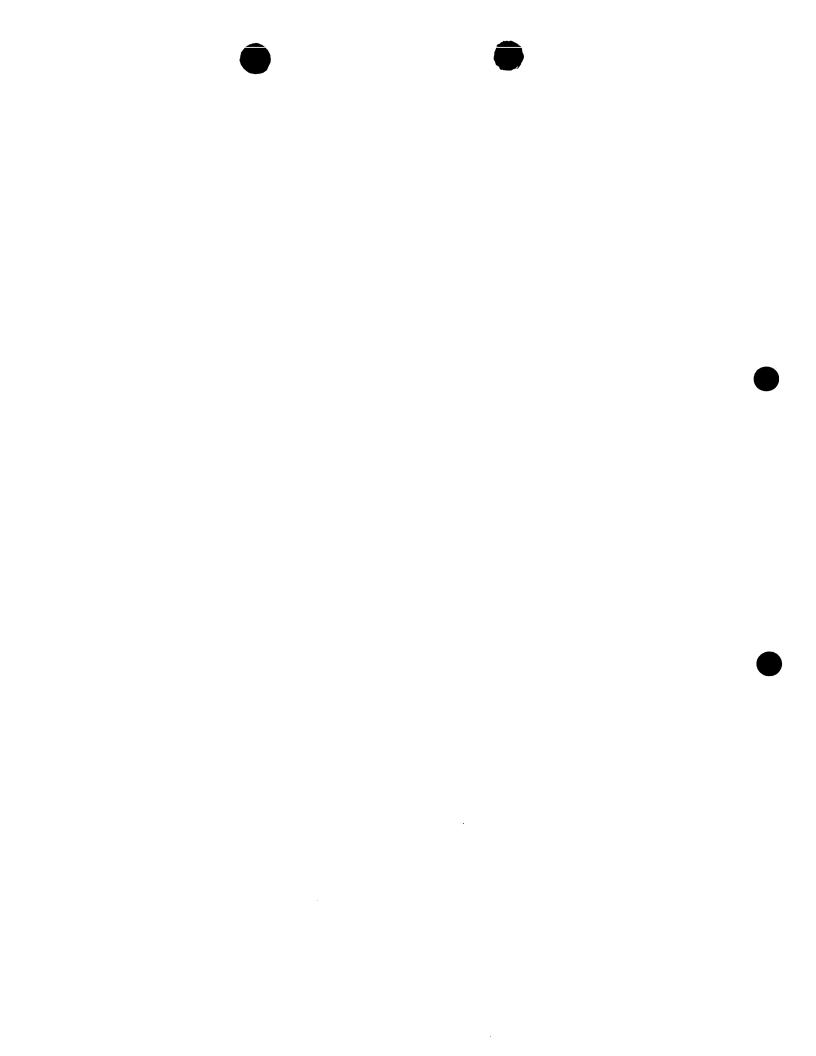
Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen

 $R^{31}$  und  $R^{32}$ 

jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel  $SO_2R^{33}$  bedeuten,

worin

R³³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halo-





genalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

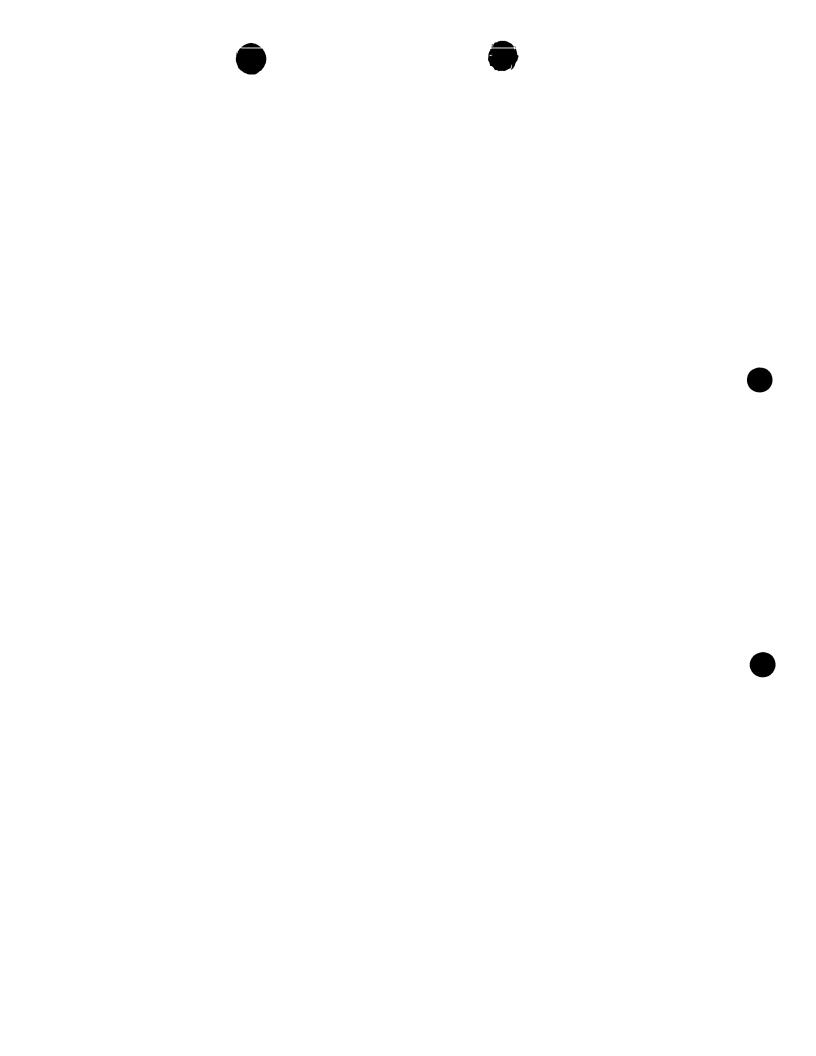
sowie deren Stereoisomere und Salze.

4. Verbindungen nach Anspruch 3,

worin

V fehlt, O, NR⁴, NR⁴CONR⁴, NR⁴CO, NR⁴SO₂, COO, CONR⁴ oder S(O)₀ bedeutet,

- R⁴ unabhängig von einem weiteren gegebenenfalls vorhandenen Rest R⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Arylalkyl mit 7 bis 18 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- o 0, 1 oder 2 bedeutet,
- Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen, geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit jeweils bis zu 12 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine oder mehrere Gruppen aus O, S(O)_p, NR⁵, CO, NR⁵SO₂ oder CONR⁵ enthalten können, und ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, wo-



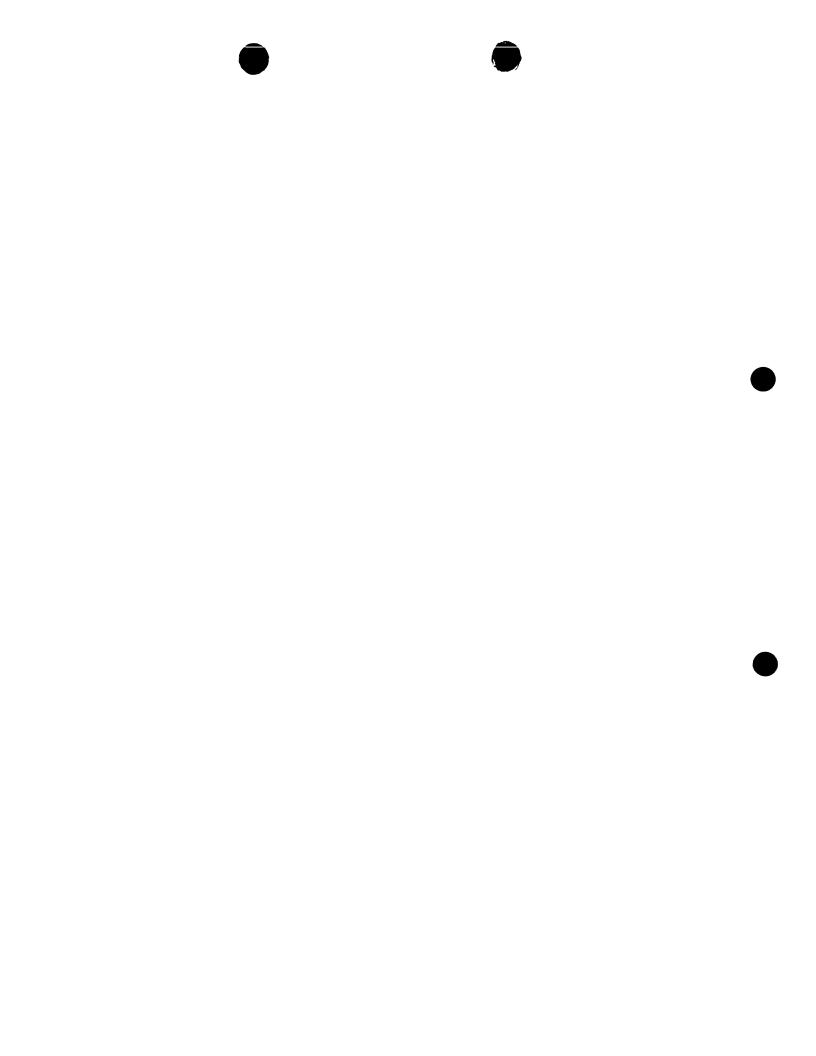
bei gegebenenfalls zwei beliebige Atome der vorstehenden Kette unter Bildung eines drei- bis achtgliedrigen Rings miteinander verbunden sein können,

worin

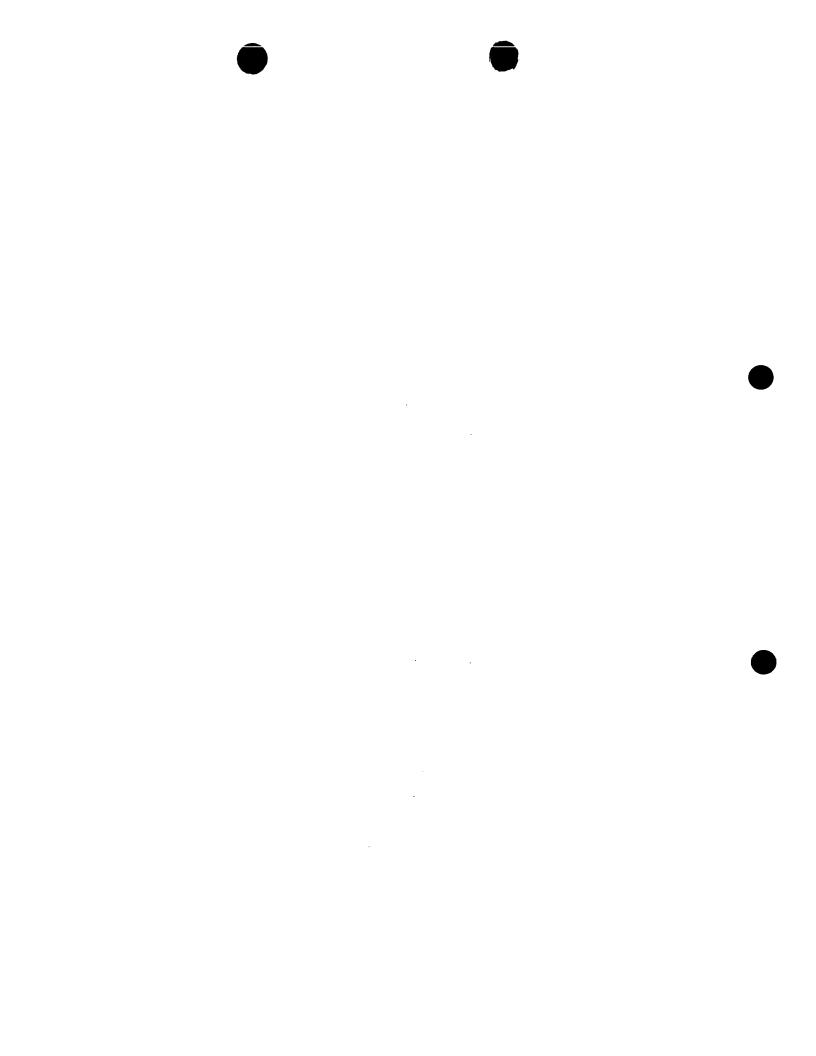
R⁵ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, das durch Halogen oder Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

p 0, 1 oder 2 bedeutet,

Wasserstoff, NR⁸R⁹, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aro-Y matischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die auch über N gebunden sein können, wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis Kohlenstoffatomen, Halogen, Hydroxy, CN, SR⁶, NO₂, NR⁸R⁹,  $NR^7COR^{10}$  ,  $NR^7CONR^7R^{10}$  oder  $CONR^{11}R^{12}$  substituiert sein können,



- R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁷ unabhängig von einem gegebenenfalls vorhandenen weiteren Rest R⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Arylalkyl mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹³ bedeuten, wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl. Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹² miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen Rings verbunden sein können, der O oder N enthalten kann.

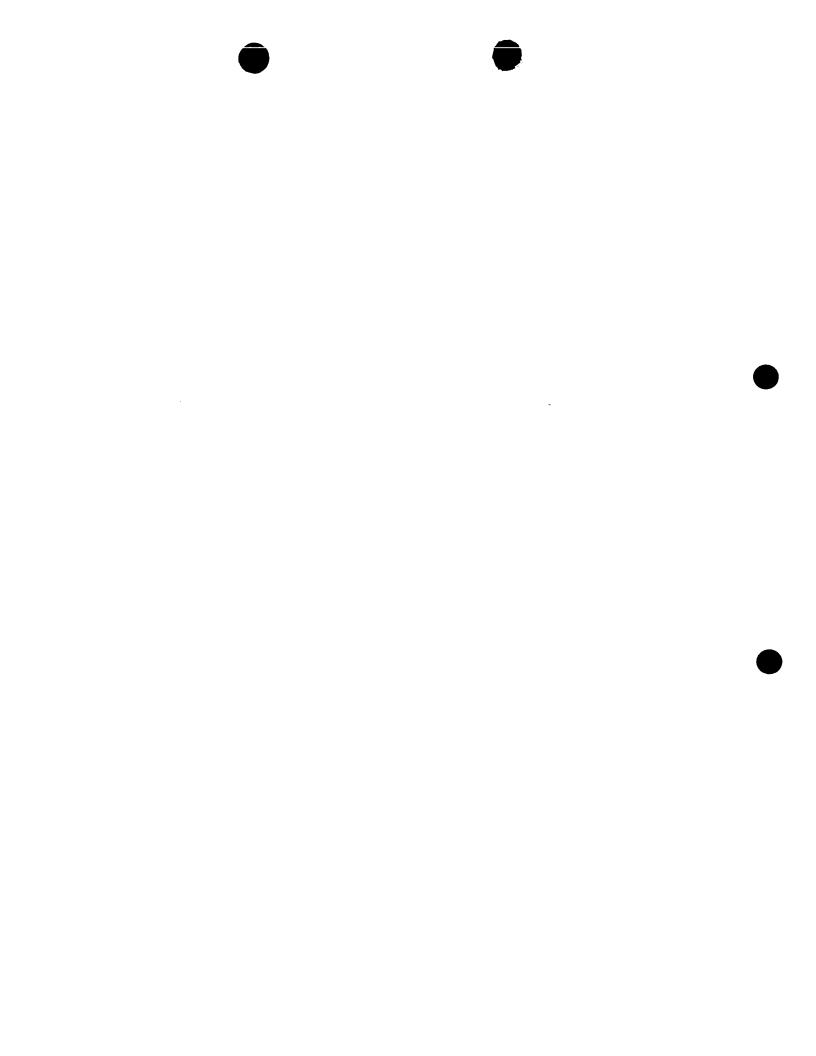


R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, Hydroxy, CN, NO₂, NH₂, NHCOR⁷, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O substituiert sein können, die auch über N gebunden sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁷, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Oder verzweigtem Oder verzweigtem Oder verzweigtem Oder verzweigtem Oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 8 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch



ï

)

)

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy, Carbonylalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Halogen, SR⁶, CN, NO₂, NR⁸R⁹, CONR¹⁵R¹⁶oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

- 186 -

worin

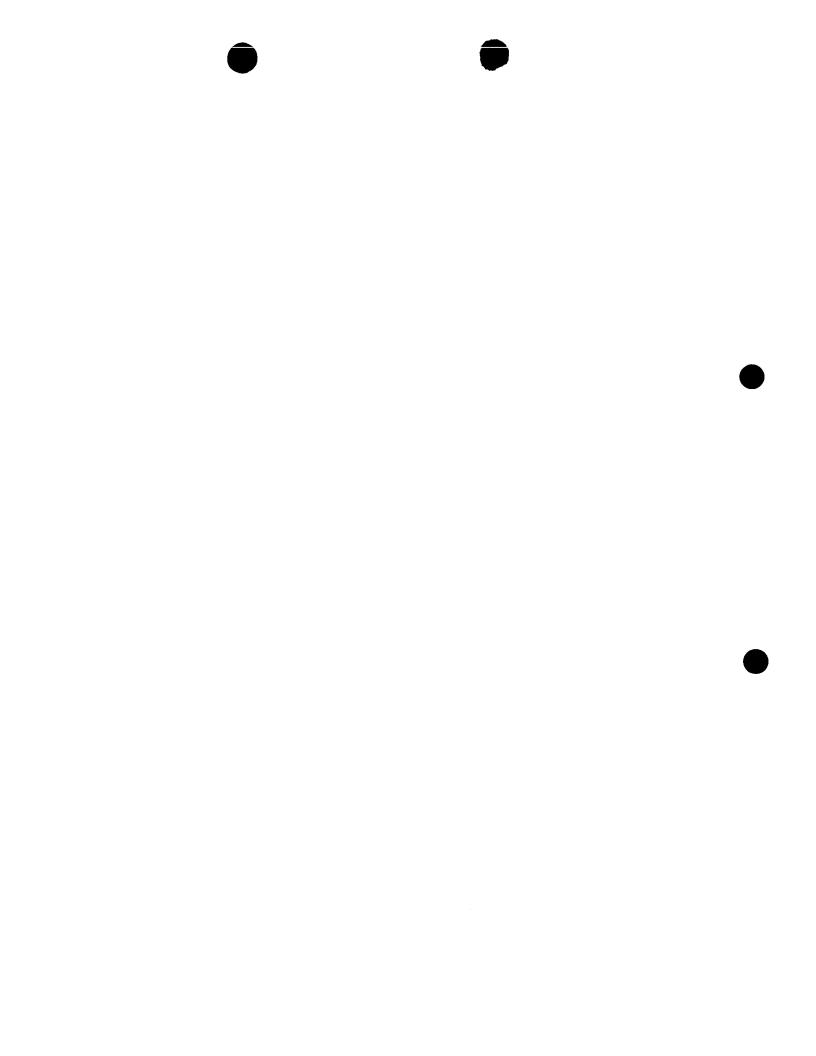
R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R¹⁵, R¹⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel SO₂R¹⁸ bedeuten,

worin

R¹⁸ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu
4 Kohlenstoffatomen oder Aryl mit 6 bis 10
Kohlenstoffatomen bedeutet,
wobei der Arylrest seinerseits ein- oder mehrfach durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy,
Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und



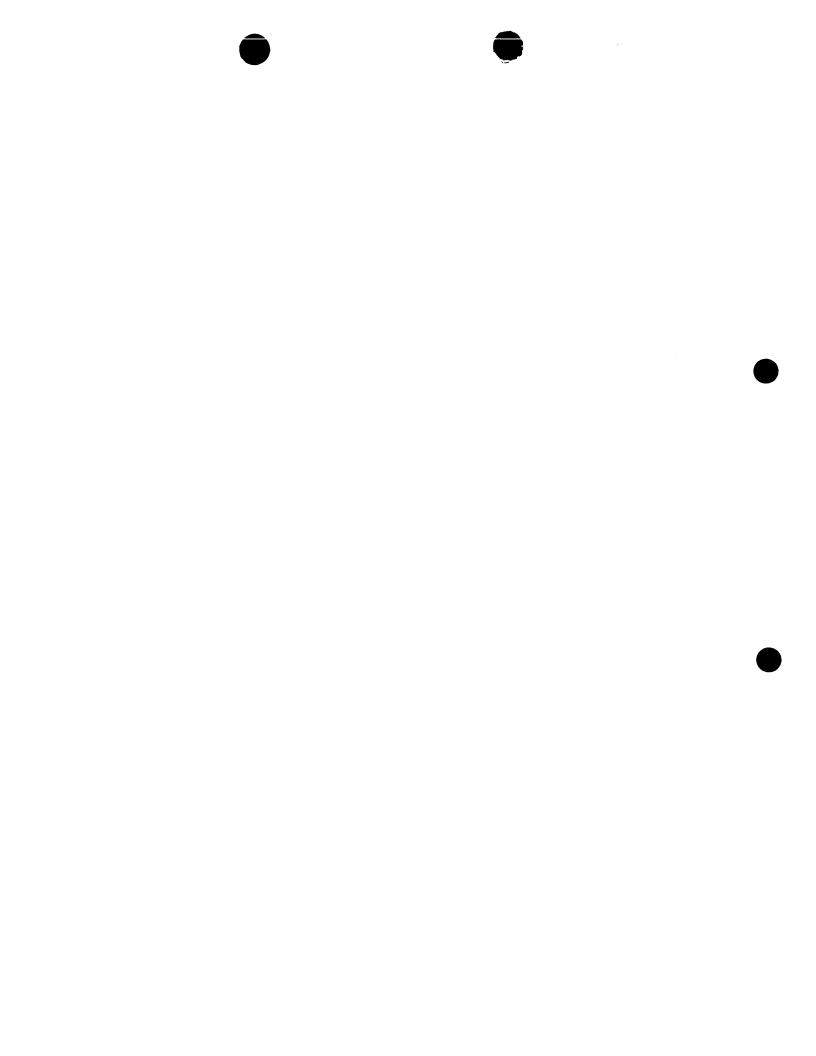


R17

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch Halogen, CN, NO₂, Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl oder Halogenalkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

- R³ Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- m eine ganze Zahl von 1 bis 4 bedeutet,
- W geradkettiges oder verzweigtes Alkylen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- U -CH₂- bedeutet,
- A Phenyl oder einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,





welche gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, substituiert sein können,

R² COOR²⁴ bedeutet.

worin

 $R^{24}$ 

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder CONR²⁹ enthalten können,

worin

R²⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

n 1 oder 2 bedeutet;

R¹ COOR³⁰ bedeutet,

worin

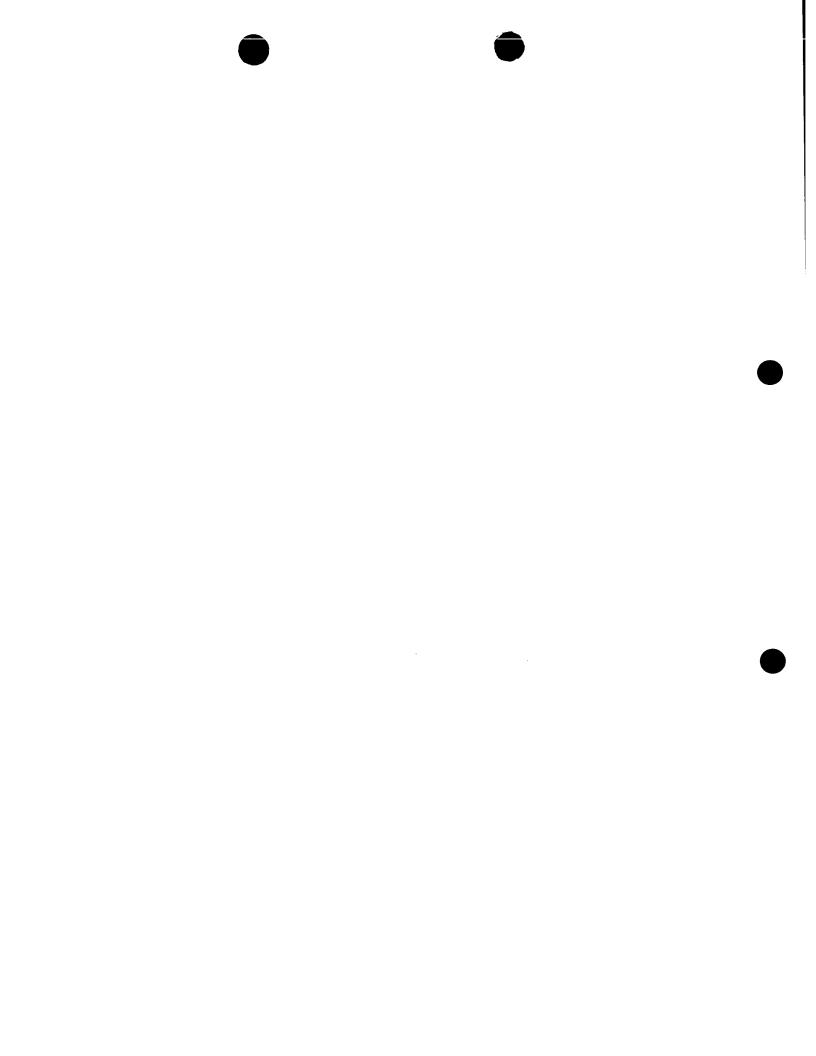
R³⁰ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

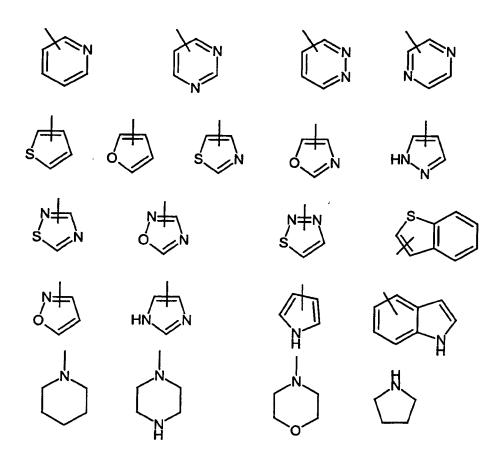
5. Verbindungen nach Anspruch 3,

worin

V fehlt, O, S oder NR⁴ bedeutet,

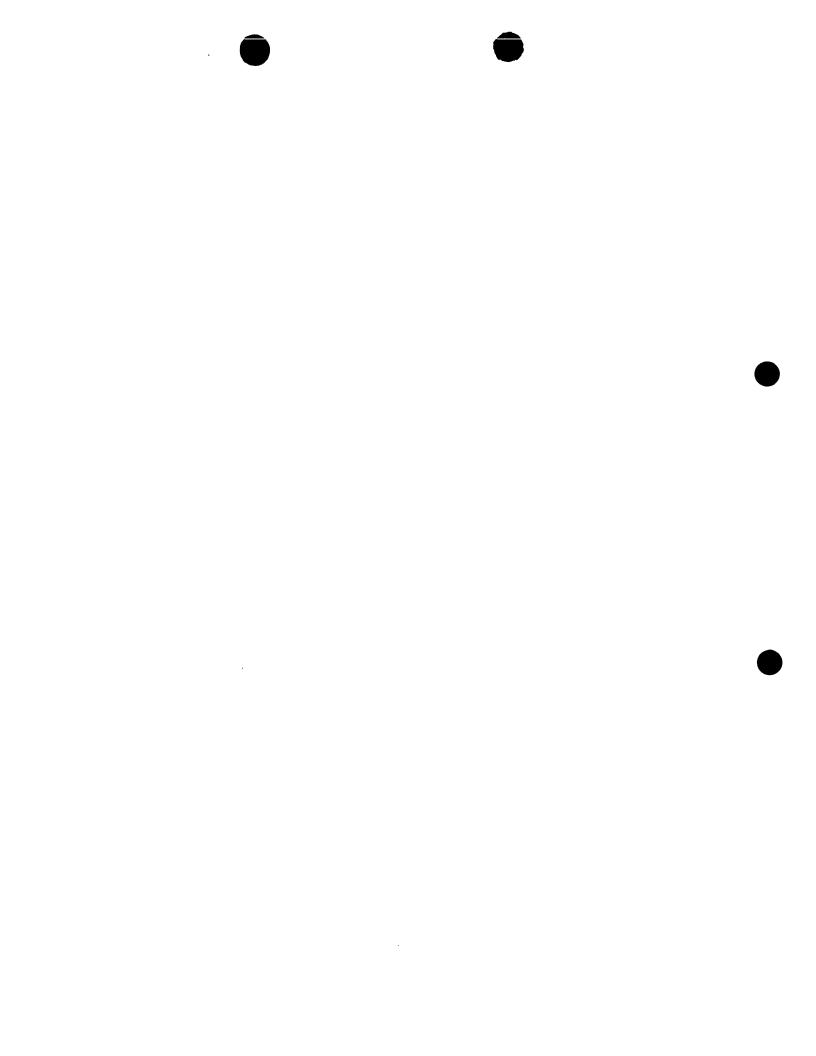
- R⁴ Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
- Q fehlt, geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,
- Y H, NR⁸R⁹, Cyclohexyl, Phenyl, Naphtyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe





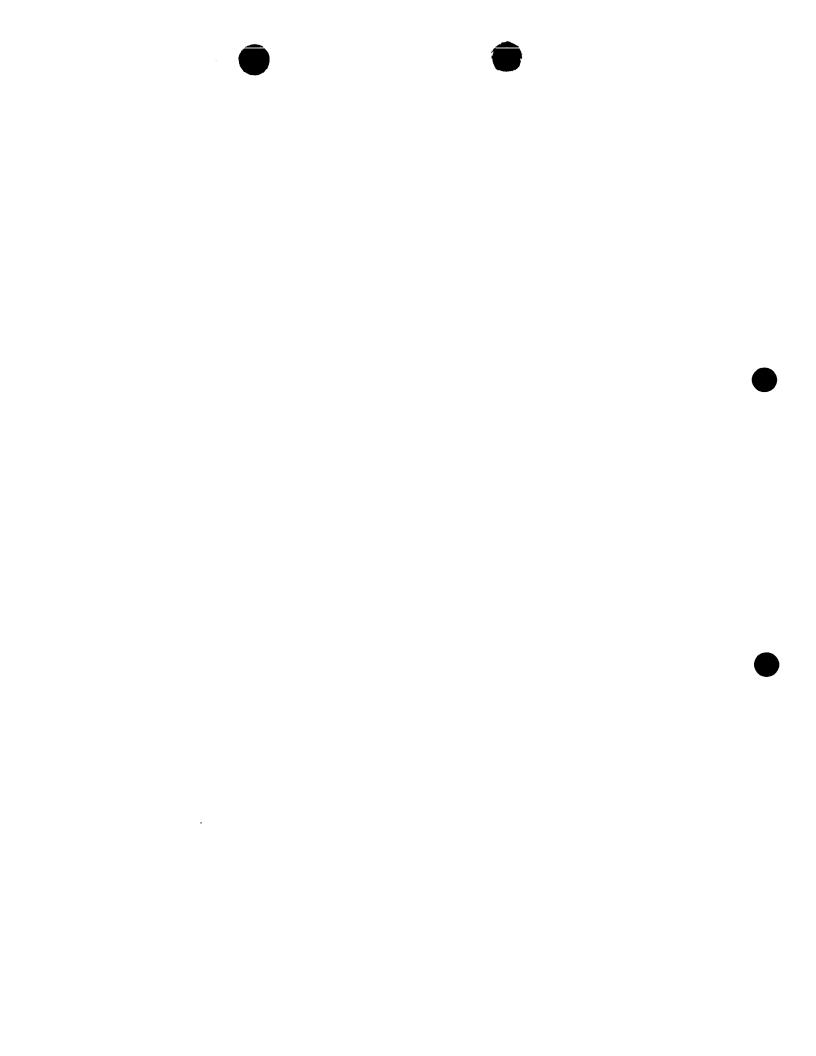
bedeutet, die auch über N gebunden sein können,

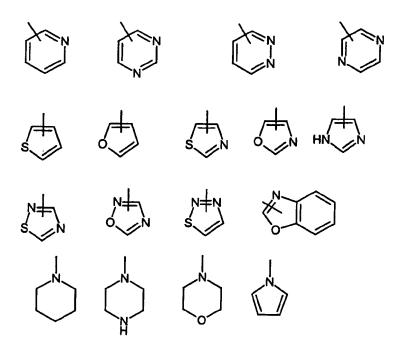
wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,



- R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.
- R⁷ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,
  wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br,
  Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, sButyl, i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann,
  oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹²
  miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen
  Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,
- R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann;

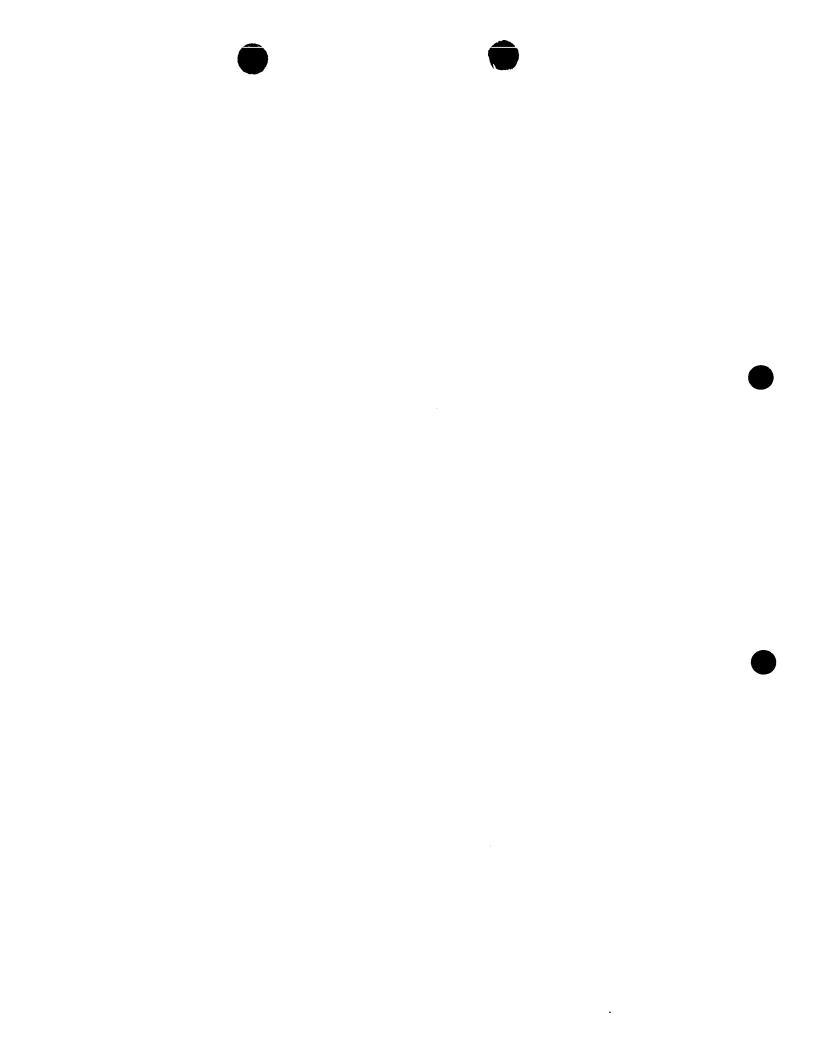
und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe





substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, NR⁴, SO₂NR⁷, CONR⁷, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,



 $R^{14}$ 

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

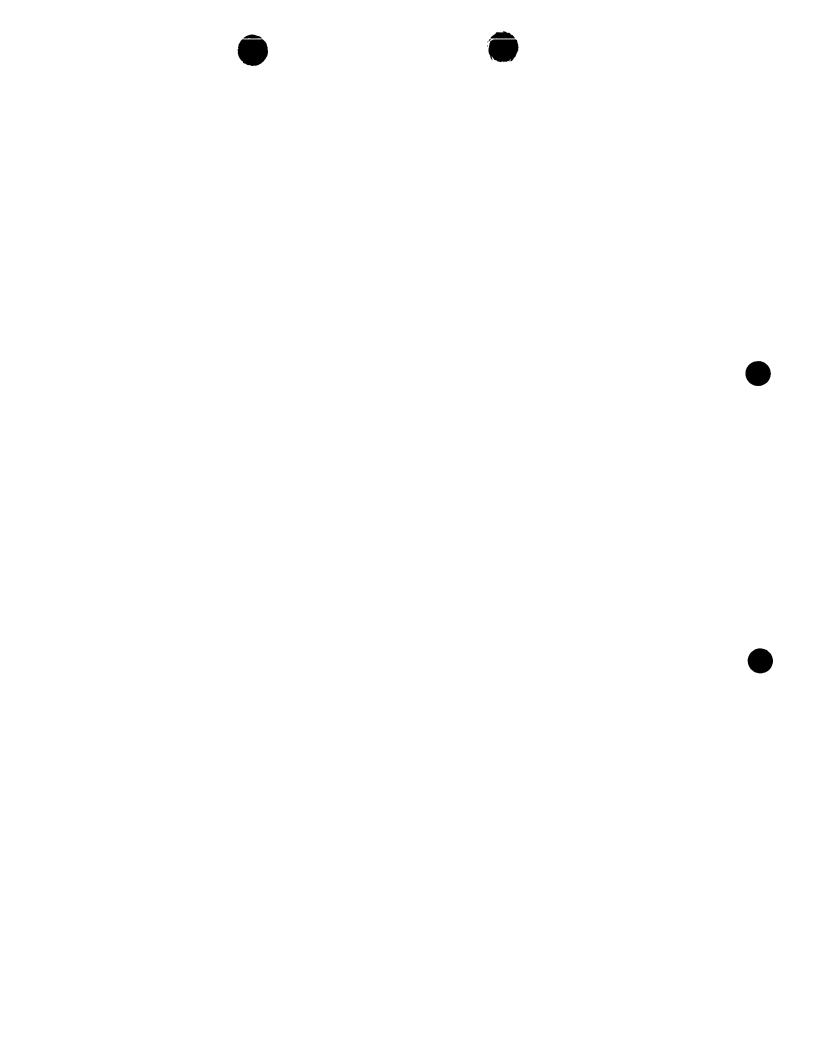
und

R¹⁷

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 12 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

- R³ Wasserstoff oder Fluor bedeutet,
- m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,
- W CH₂, -CH₂CH₂-, CH₂CH₂CH₂, CH=CHCH₂ bedeutet,



- U -CH₂- bedeutet,
- A Phenyl, Pyridyl, Thienyl oder Thiazolyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,
- R² COOR²⁴ bedeutet.

worin

R²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyl, Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können,

- R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- n 1 oder 2 bedeutet;
- R¹ COOR³⁵ bedeutet, worin

j

)

j

 $R^{35}$ 

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

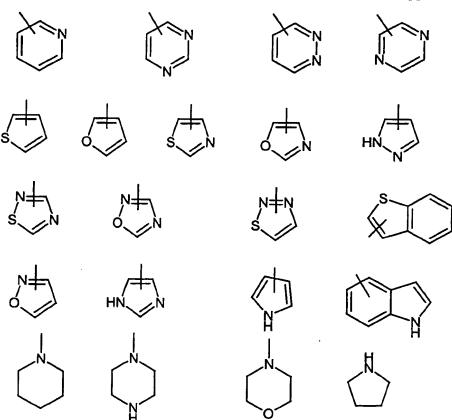
6. Verbindungen nach Anspruch 3,

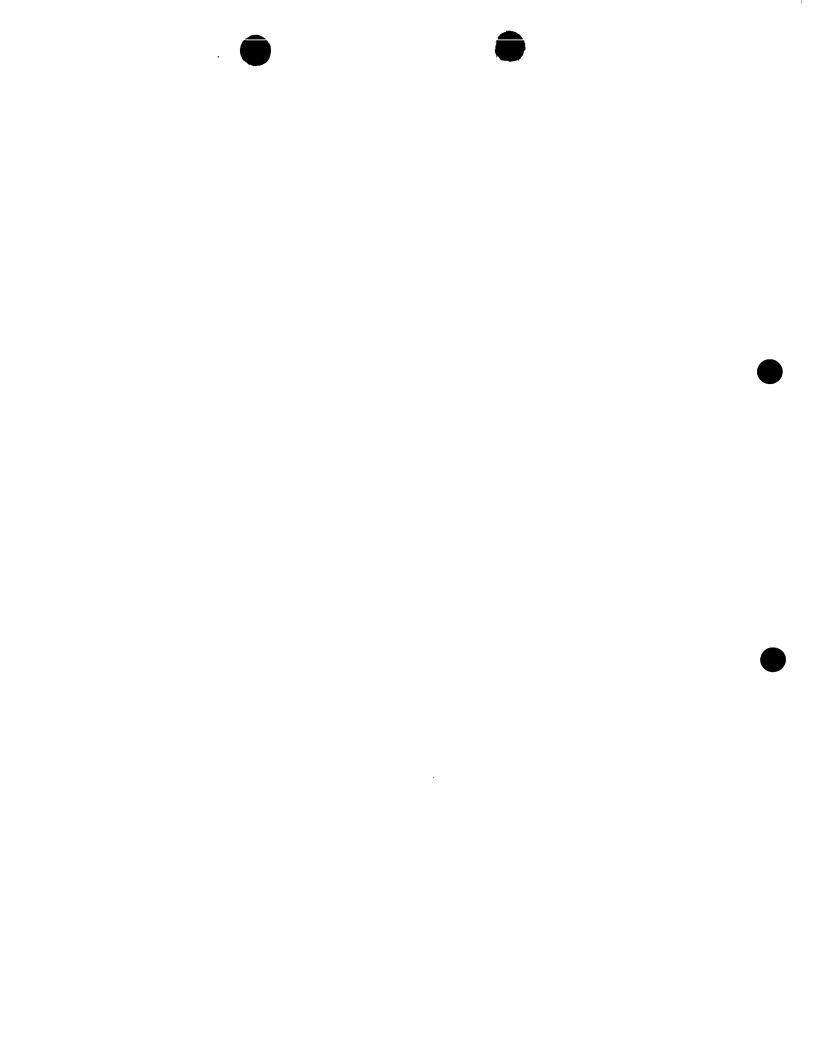
worin

V O bedeutet,

Q geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,

Y H, Cyclohexyl, Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe

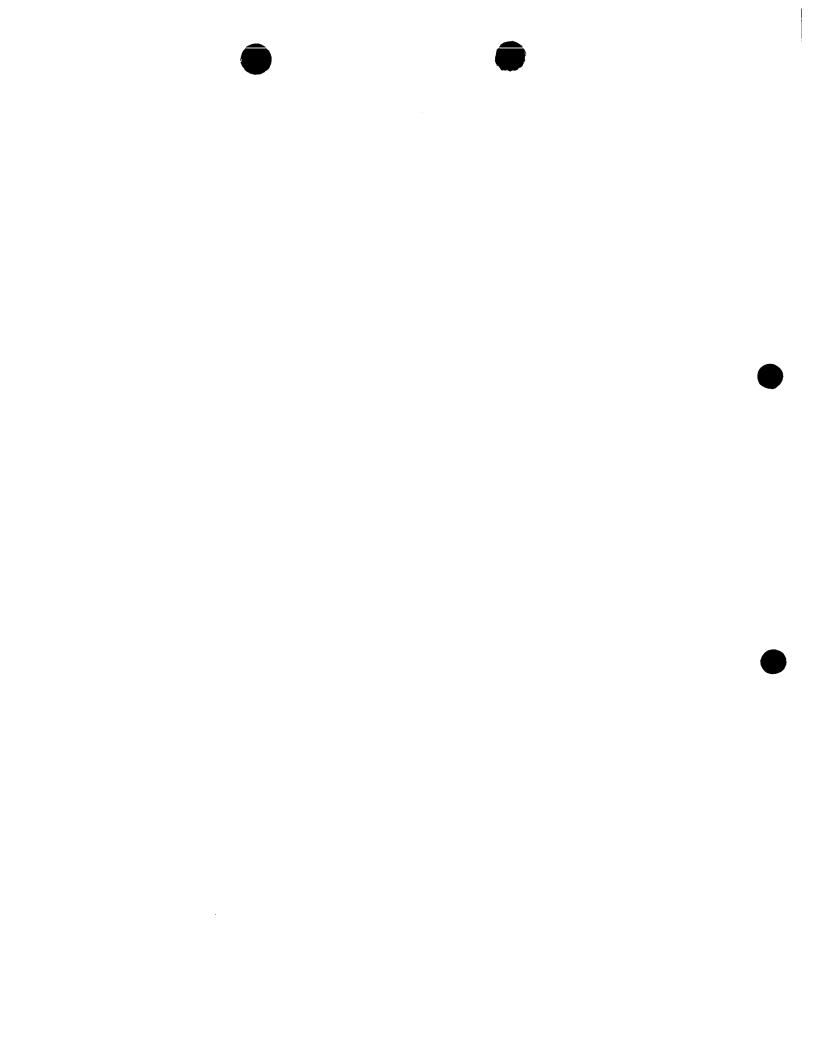




bedeutet,

wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können.

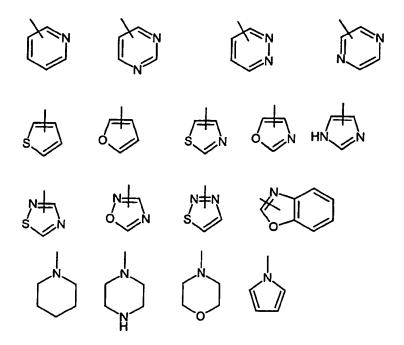
- R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁷ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,
  wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl,
  i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino,
  NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann,
  oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹²
  miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen
  Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,





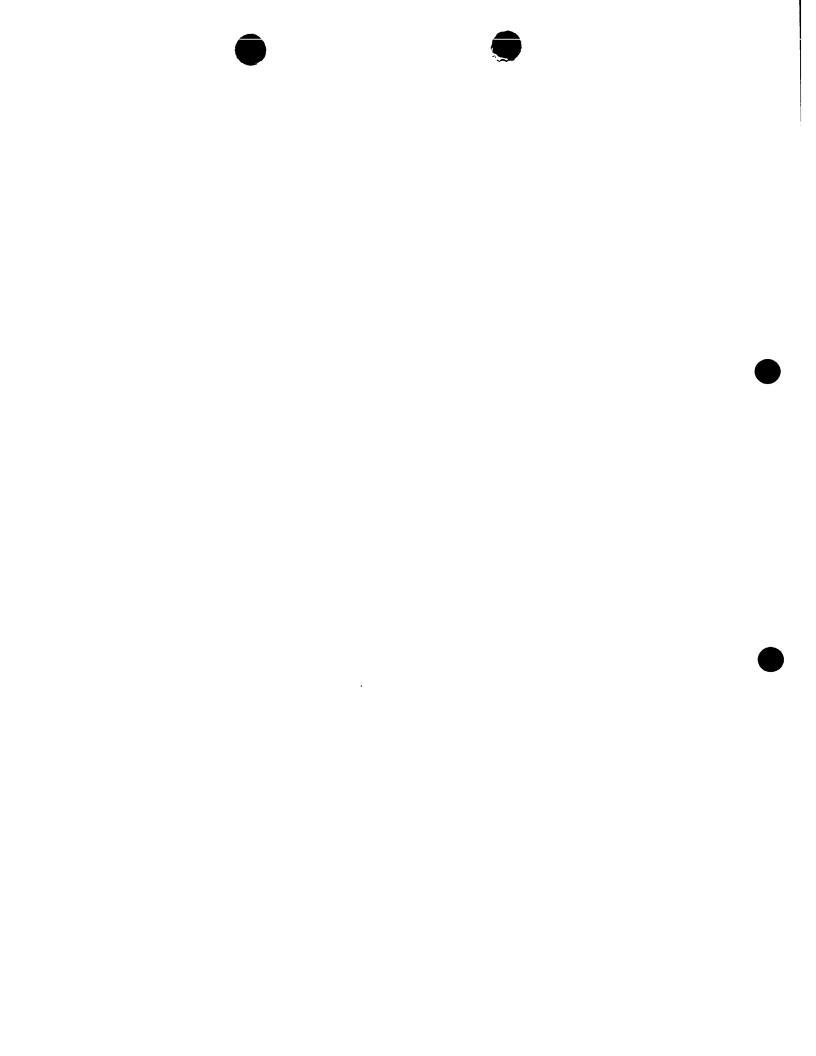
R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann;

und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe



substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Oxyalkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und ein- bis dreifach





durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,

worin

 $R^{14}$ 

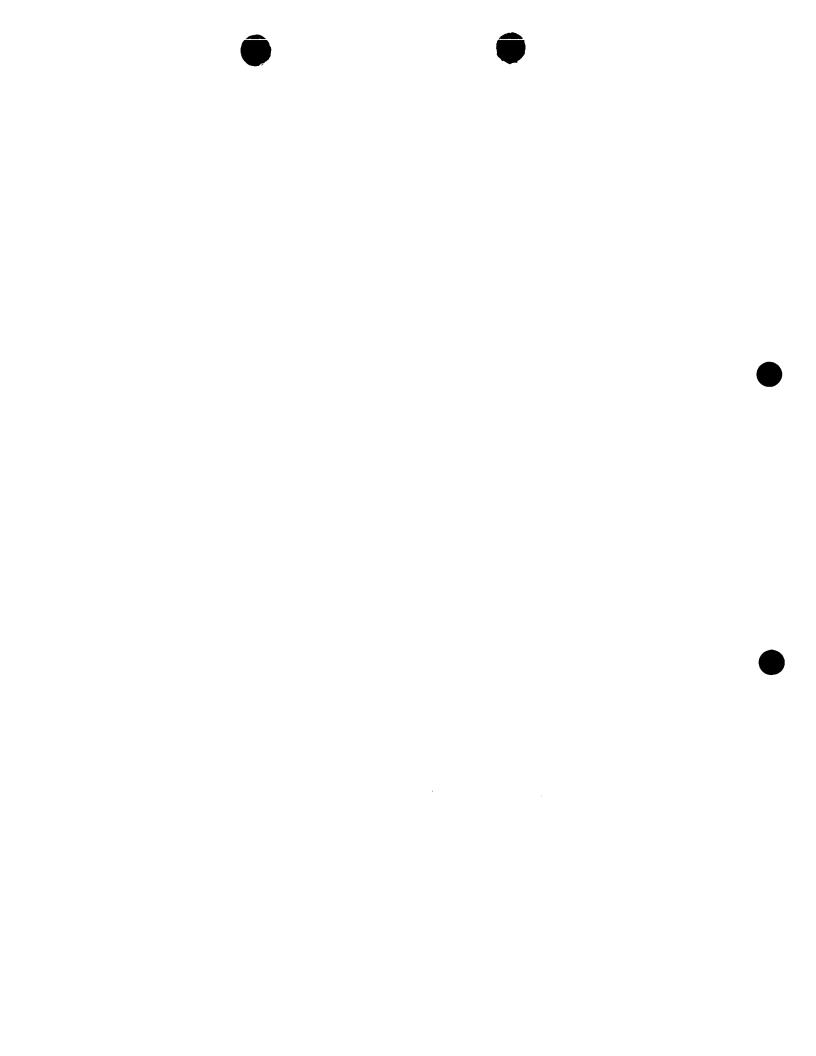
Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und

 $R^{17}$ 

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoff-





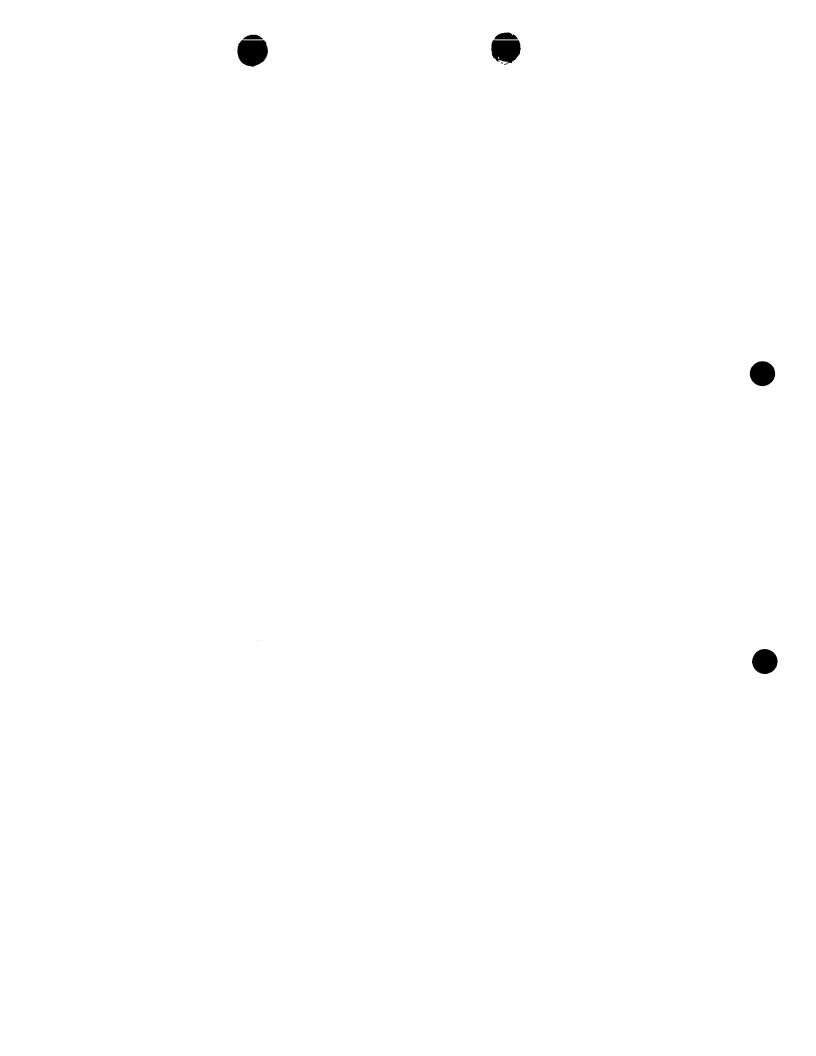
atomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

- R³ Wasserstoff oder Fluor bedeutet,
- m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,
- W -CH₂- oder -CH₂CH₂- bedeutet,
- U -CH₂- bedeutet,
- A Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,
- R² COOR²⁴ bedeutet,

worin

R²⁴ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

- X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können, worin
  - R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,



- n 1 oder 2 bedeutet;
- R¹ COOR³⁵ bedeutet,

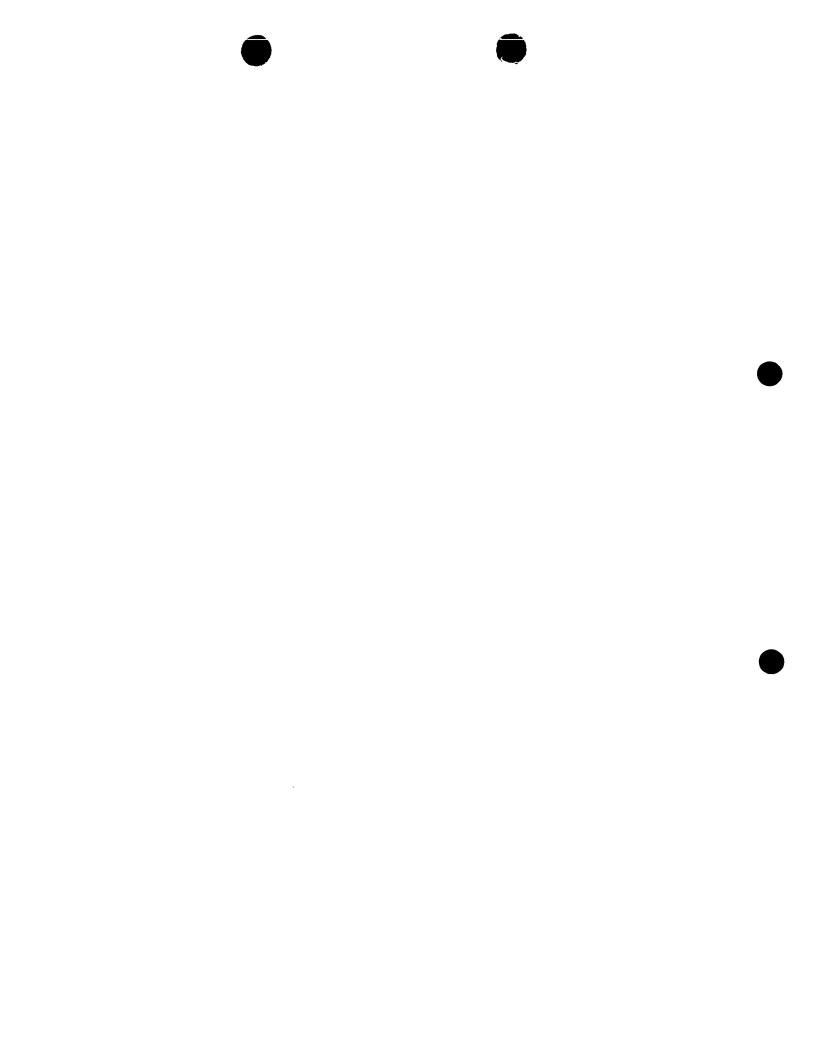
worin

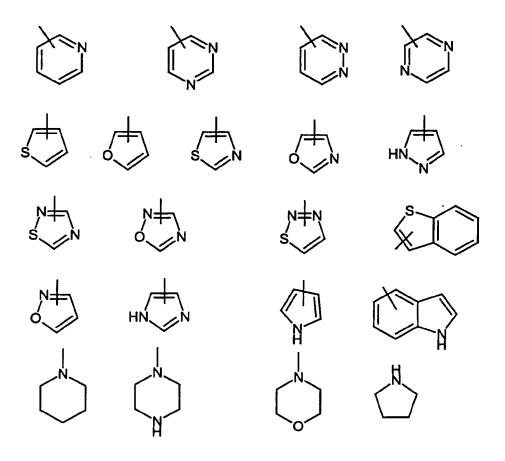
 $R^{35}$ 

Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

7. Verbindungen nach Anspruch 3,

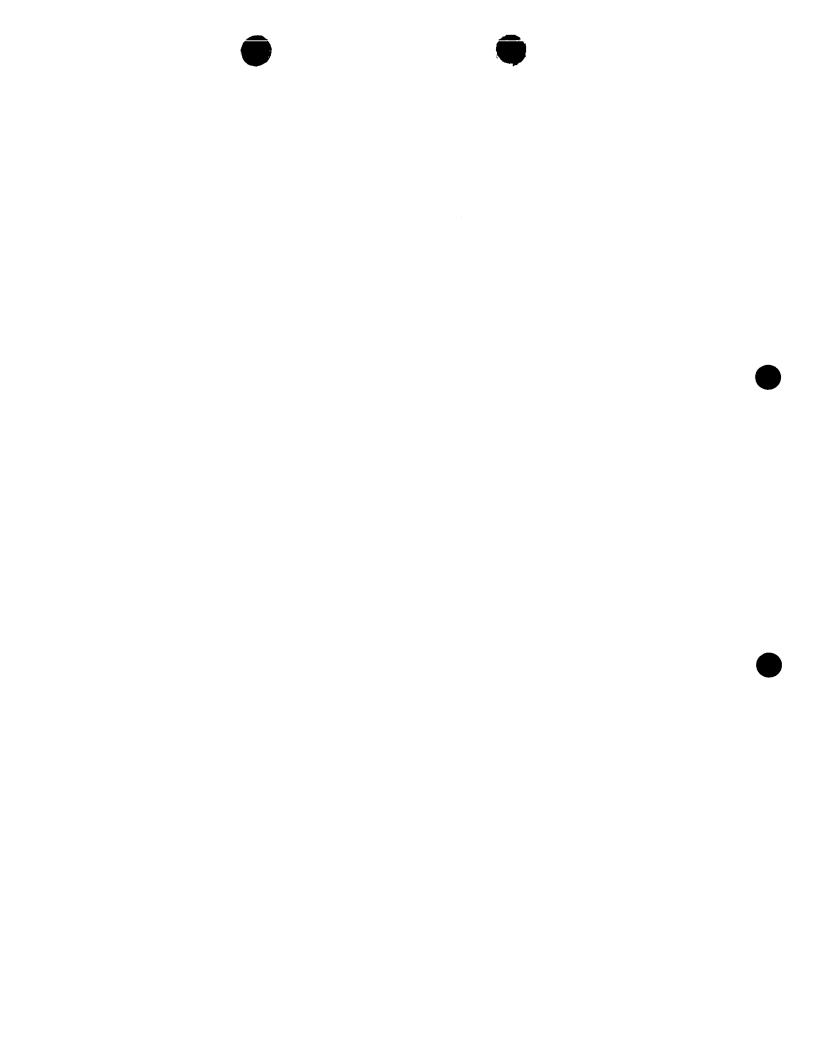
- V O bedeutet,
- Q geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkindiyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die einfach durch Halogen substituiert sein können,
- Y H, Cyclohexyl, Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe





## bedeutet,

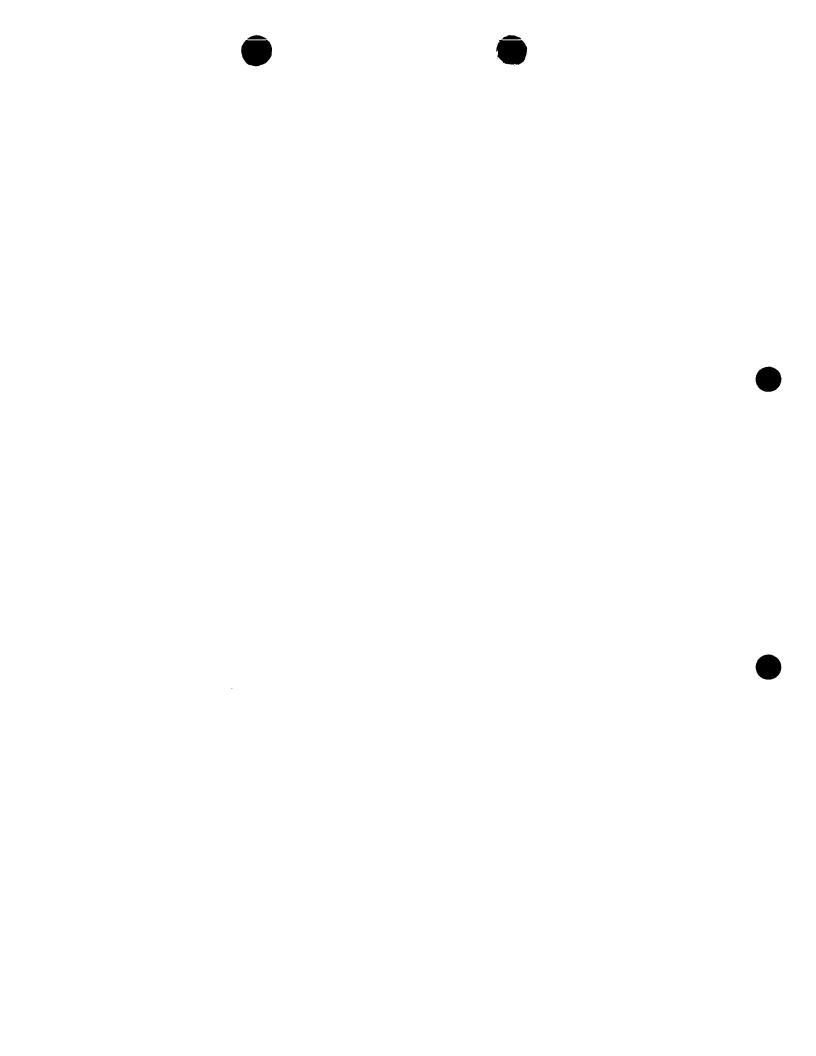
wobei die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkinyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, NO₂, SR⁶, NR⁸R⁹, NR⁷COR¹⁰ oder CONR¹¹R¹² substituiert sein können,

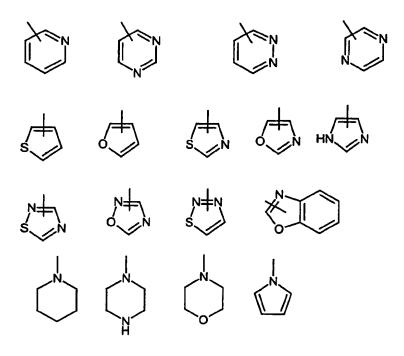




- R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁷ Wasserstoff, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- R⁸, R⁹, R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeuten,
  wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n- Propyl, i-Propyl, n- Butyl, s- Butyl,
  i- Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino,
  NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann,
  oder zwei Substituenten aus R⁸ und R⁹ oder R¹¹ und R¹²
  miteinander unter Bildung eines fünf- oder sechsgliedrigen
  Ring verbunden sein können, der durch O oder N unterbrochen sein kann,
- R¹⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder Phenyl bedeutet, wobei der Phenylrest ein- bis dreifach durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein kann;

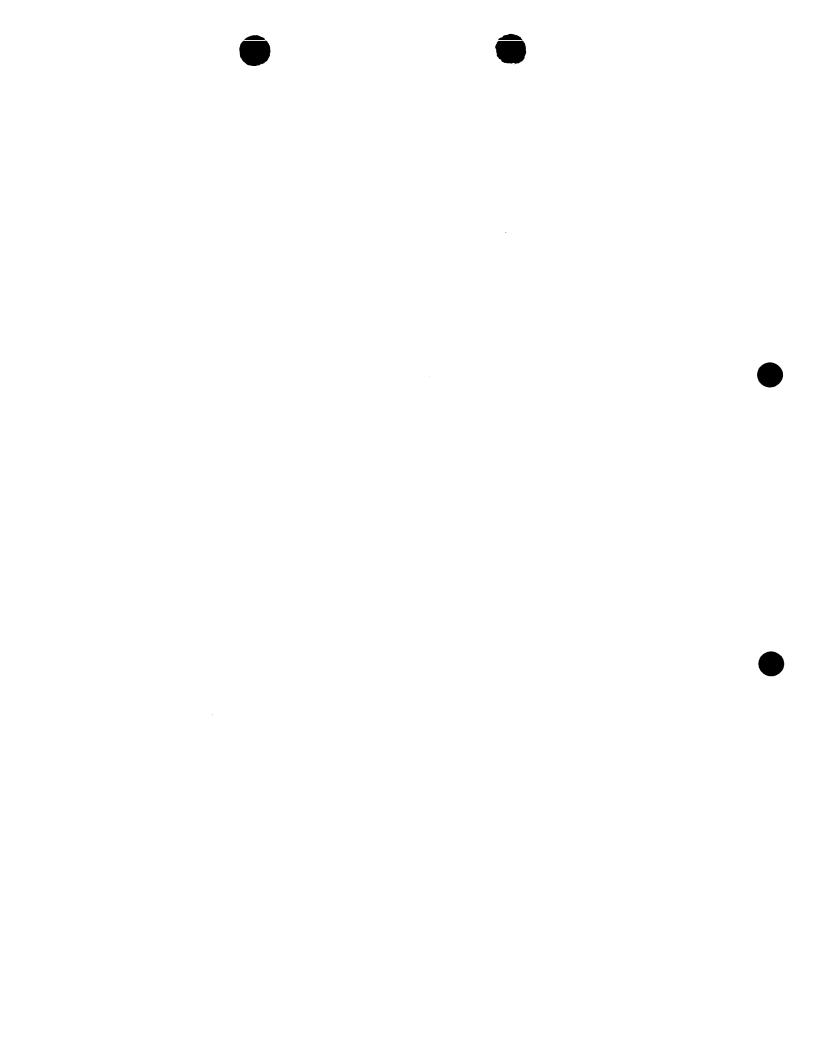
und/oder die cyclischen Reste jeweils ein- bis dreifach durch Phenyl oder einen Heterocyclus aus der Gruppe





substituiert sein können,

welche direkt oder über eine Gruppe aus O, S, SO, SO₂, geradkettigem oder verzweigtem Alkylen, geradkettigem oder verzweigtem Alkendiyl, geradkettigem oder verzweigtem Alkyloxy, geradkettigem oder verzweigtem Sulfonylalkyl, geradkettigem oder verzweigtem Thioalkyl mit jeweils bis 4 Kohlenstoffatomen gebunden sein können und einbis dreifach durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkoxy, geradkettiges oder verzweigtes Halogenalkyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, F, Cl, Br, I, CN, SCH₃, OCF₃, NO₂, NR⁸R⁹ oder NR¹⁴COR¹⁷ substituiert sein können,



j

}

i

)

)

R¹⁴ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.

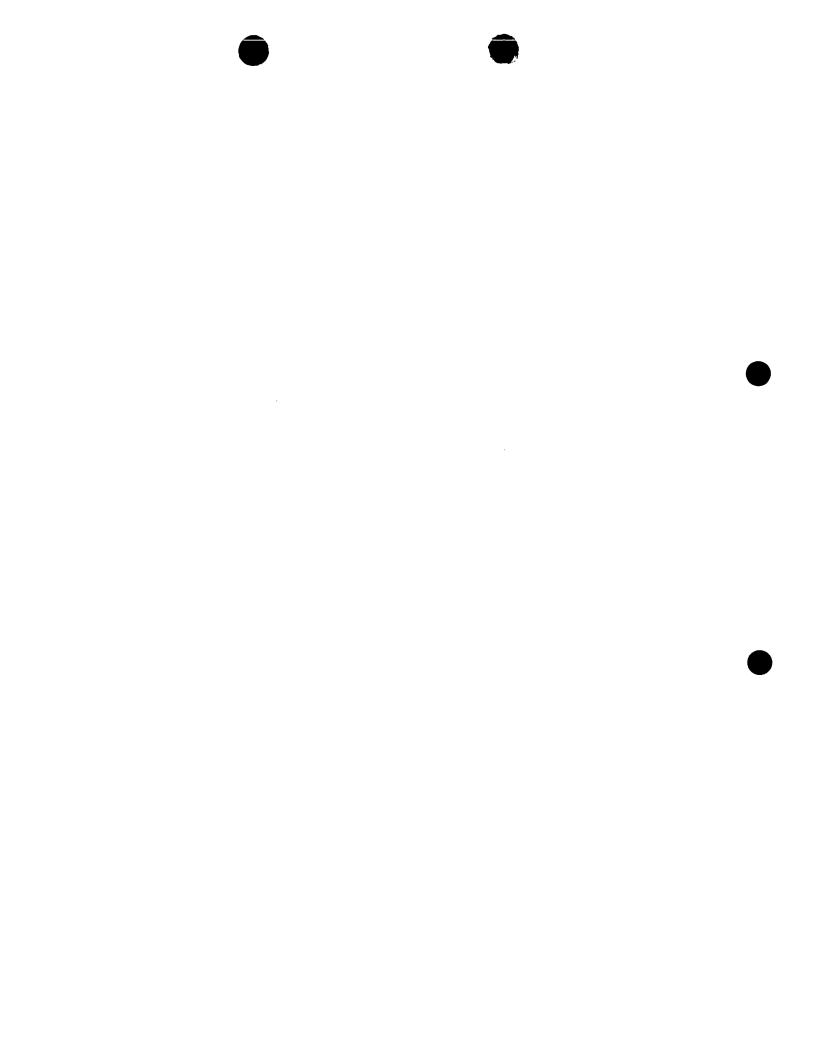
und

 $R^{17}$ 

Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen aromatischen Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche gegebenenfalls weiterhin durch F, Cl Br, Hydroxy, Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, s-Butyl, i-Butyl, t-Butyl, Methoxy, Ethoxy, Amino, Acetylamino, NO₂, CF₃, OCF₃ oder CN substituiert sein können;

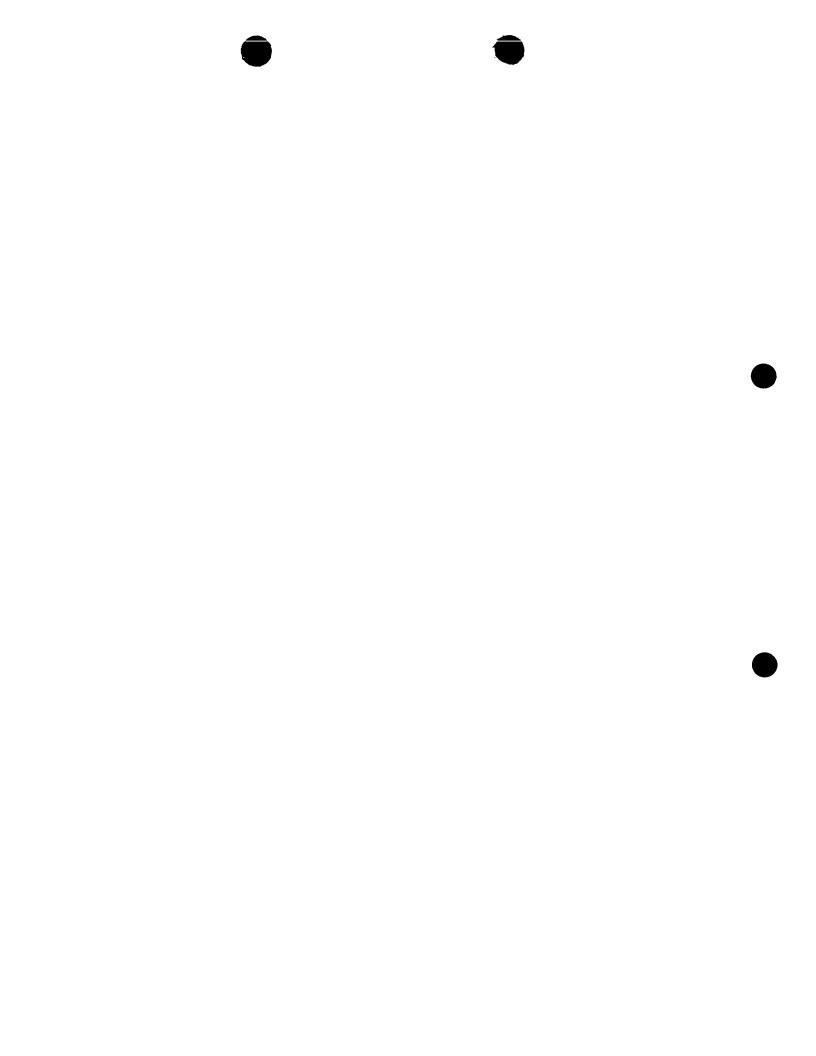
und/oder die cyclischen Reste mit einem aromatischen oder gesättigten Carbocyclus mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einem aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen und bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O anneliert sein können,

- R³ Wasserstoff oder Fluor bedeutet,
- m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,
- W -CH₂- oder -CH₂CH₂- bedeutet,

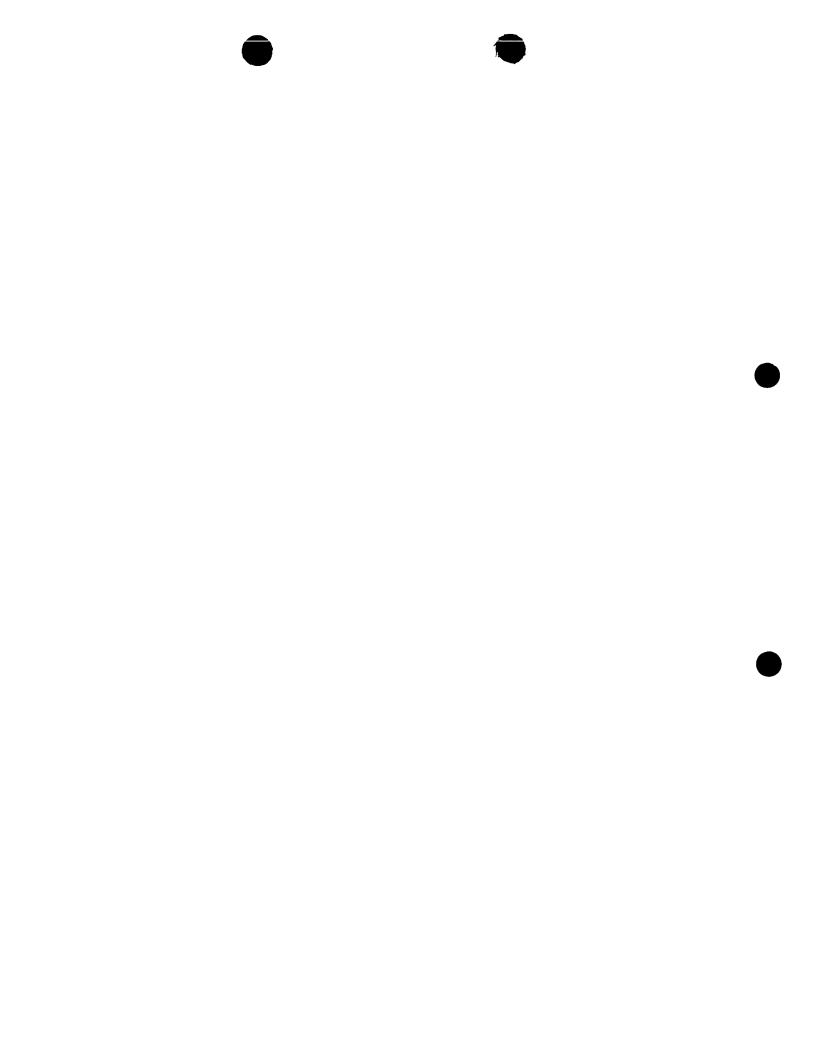


- U -CH₂- bedeutet,
- A Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, s-Butyl, t-Butyl, CF₃, Methoxy, Ethoxy, F, Cl, Br substituiert sein kann,
- R² COOH bedeutet,
- X geradkettiges oder verzweigtes Alkylen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkendiyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, die jeweils eine bis drei Gruppen aus Phenyloxy, O, CO oder CONR³⁰ enthalten können, worin
  - R³⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
- n 1 oder 2 bedeutet;
- R¹ COOH bedeutet.
- 8. Verbindungen nach Anspruch 3,

- V O bedeutet,
- Q CH₂ bedeutet,



- Y Phenyl bedeutet, das mit einem Rest substituiert ist, der aus der Gruppe, bestehend aus 2-Phenylethyl, Cyclohexyl, 4-Chlorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 4-Cyanophenyl, 4-Chlorphenoxy, 4-Methoxyphenoxy, 4-Trifluormethylphenoxy, 4-Cyanophenoxy, 4-Methylphenyl ausgewählt ist,
- R³ Wasserstoff oder Fluor bedeutet,
- m eine ganze Zahl von 1 bis 2 bedeutet,
- W -CH₂CH₂- bedeutet,
- U -CH₂- bedeutet,
- A Phenyl bedeutet,
- R² COOH bedeutet, wobei R2 in 4-Position zum Rest U angeordnet ist,
- X (CH₂)₄ bedeutet,
- R¹ COOH bedeutet.
- 9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass man
  - [A] Verbindungen der Formel (II)



$$(R^3)_m$$
 $W-N$ 
 $U-A-R^2$ 
 $(II)$ 

mit Verbindungen der Formel (III)

$$E-X-R^1$$
 (III)

umsetzt,

worin

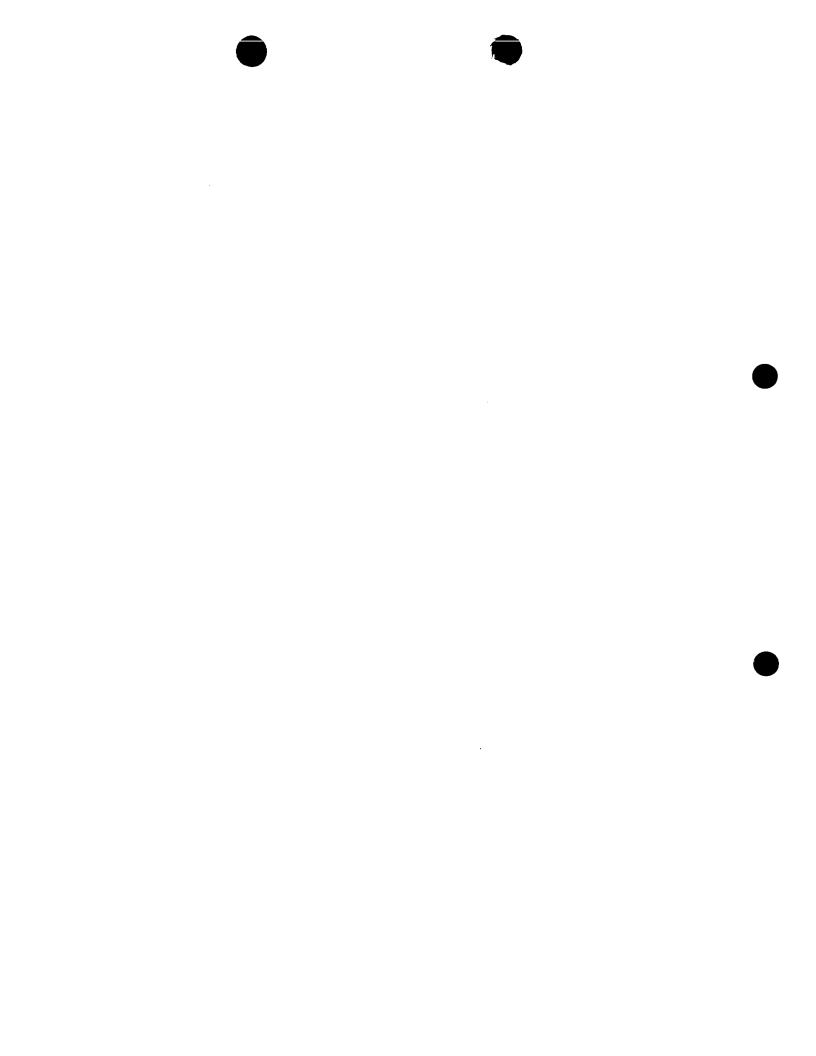
R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

[B] Verbindungen der Formel (IV)

mit Verbindungen der Formel (V)



$$(\mathbb{R}^3)_m$$
  $\mathbb{Q}$   $\mathbb{Q}$   $\mathbb{Q}$ 

umsetzt,

worin

R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

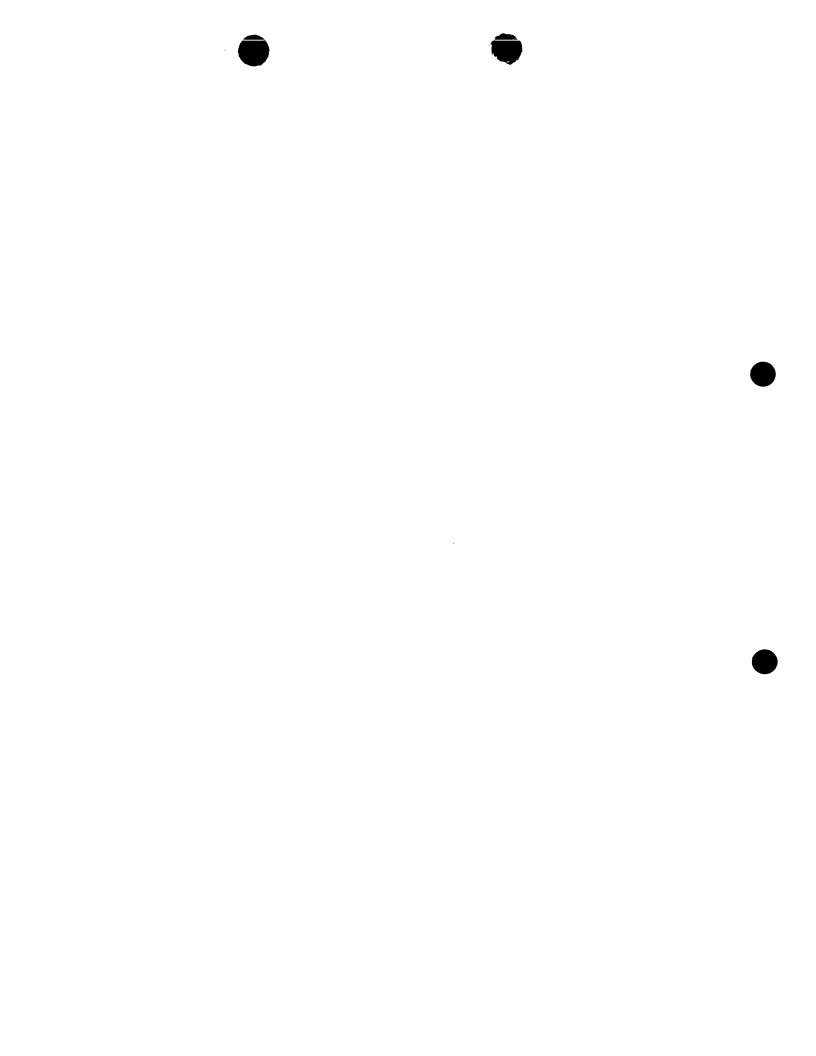
E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

[C] Verbindungen der Formel (VI)

$$(R^3)_m$$
  $W$   $X$   $R^1$ 

mit Verbindungen der Formel (VII)



umsetzt,

worin

R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

[D] Verbindungen der Formel (VIII),

$$(R^3)_m$$
  $W \longrightarrow N \longrightarrow X \longrightarrow R^1$   $Va$   $Va$   $W \longrightarrow N \longrightarrow X \longrightarrow R^1$   $Va$   $Va$   $W \longrightarrow N \longrightarrow X \longrightarrow R^1$ 

worin

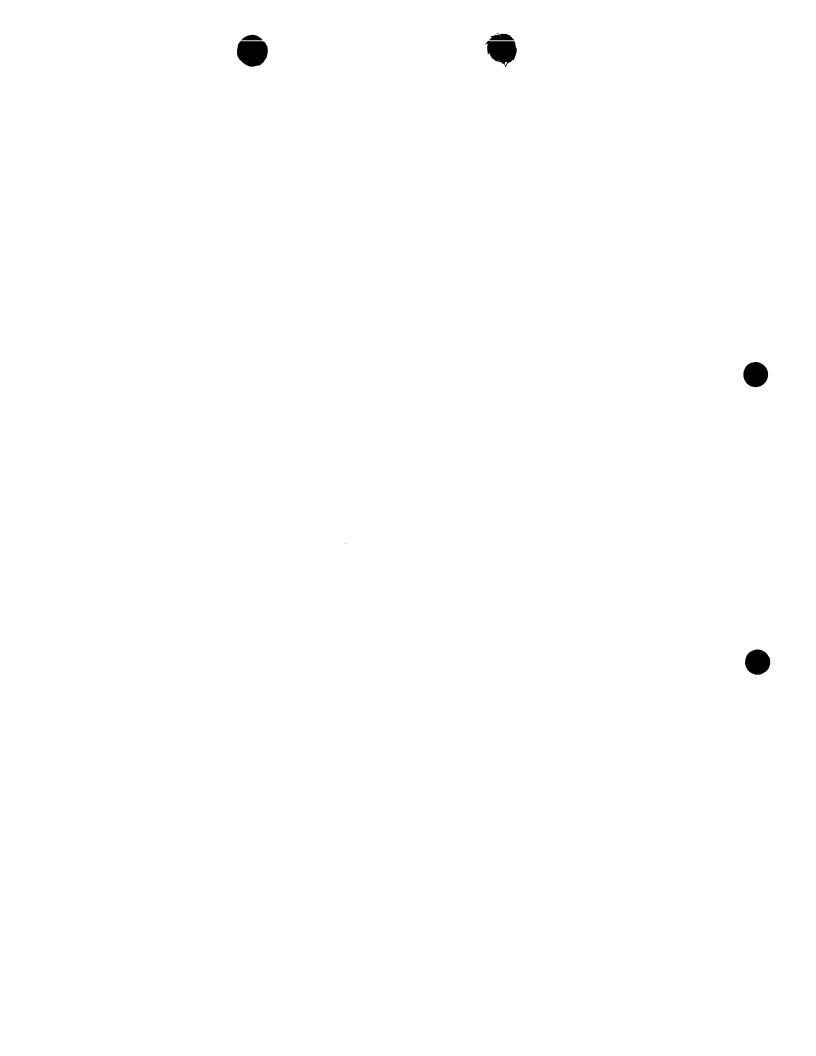
Va

für O oder S steht und

W,A, X, U, R¹, R², R³ und m die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben

mit Verbindungen der Formel (IX)

$$E^{Q}_{Y}$$
 (IX)



;



umsetzt,

worin

Q, Y die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

E entweder eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird, oder eine gegebenenfalls aktivierte Hydroxyfunktion ist;

oder

### [E] Verbindungen der Formel (X),

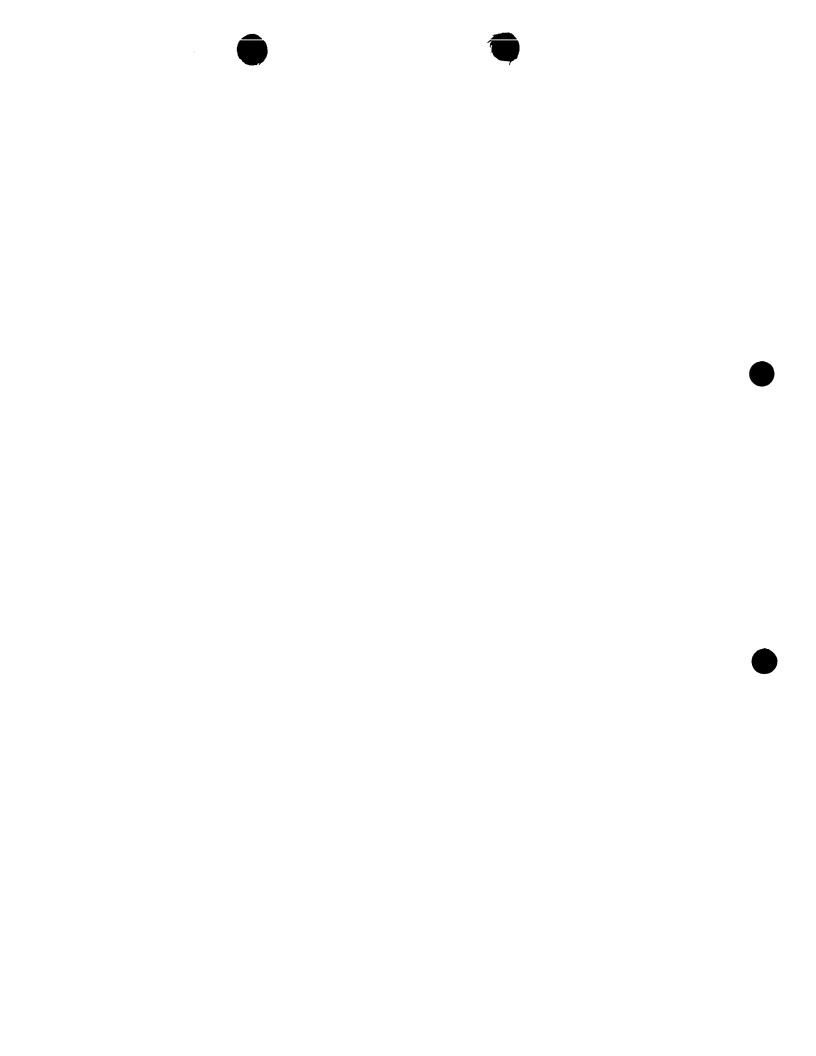
$$(R^3)_m$$
 $V$ 
 $V$ 
 $V$ 
 $A-R^2_b$ 
 $V$ 
 $V$ 
 $V$ 
 $V$ 
 $V$ 

worin

R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

R¹_b und R²_b jeweils unabhängig für CN oder COOAlk stehen, wobei
Alk für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest
mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht,

mit wässrigen Lösungen starker Säuren oder starker Basen in die entsprechenden freien Carbonsäuren überführt.



oder

### [F] Verbindungen der Formel (XI)

$$(R^3)_m$$
 $W-N-X-R^1$ 
 $U_{A-R^2}$ 
 $(XI)$ 

worin

R¹, R², R³, V, Q, Y, W, X, U, A und m die gleichen Bedeutungen wie in Anspruch 3 haben,

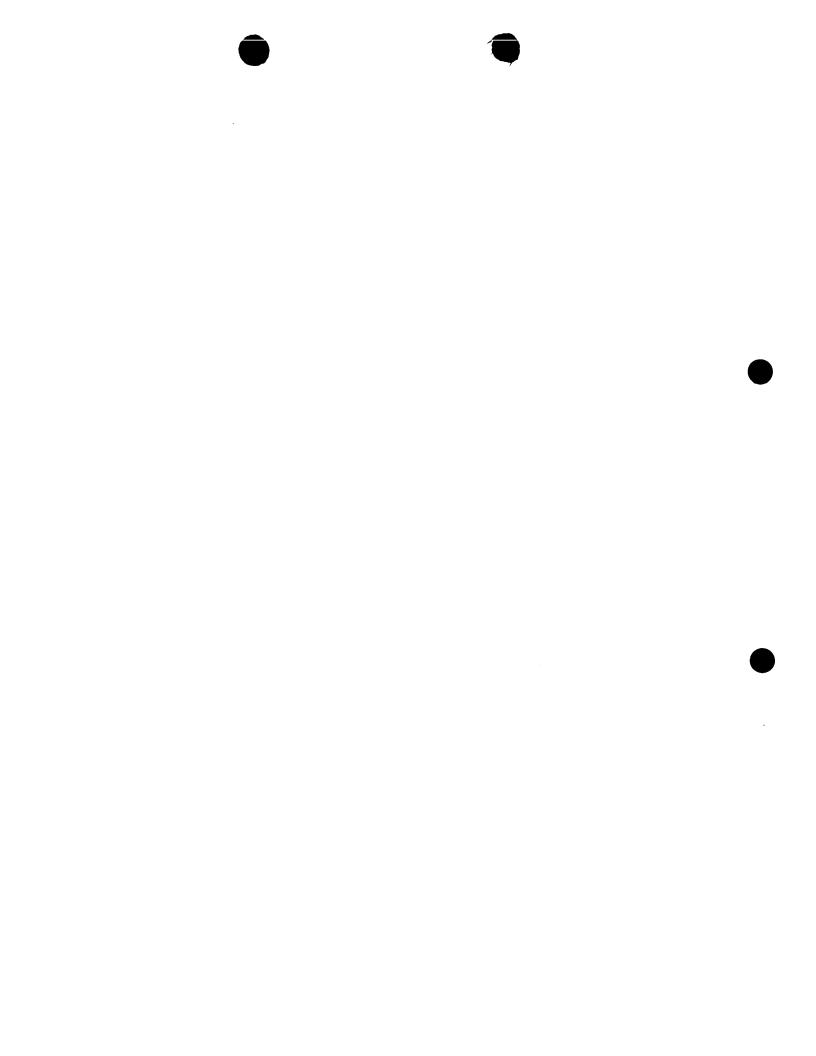
L für Br, I oder die Gruppe CF₃SO₂-O steht,

mit Verbindungen der Formel (XII)

$$M-Z$$
 (XII)

worin

M für einen Aryl oder Heteroarylrest, einen geradkettigen oder verzweigten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylrest oder Cycloalkylrest oder für einen Arylalkyl, einen Arylalkenyl- oder einen Arylalkinylrest steht,

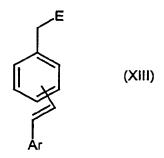


Z für die Gruppierungen -B(OH)₂, -CH≡CH, -CH=CH₂ oder -Sn(nBu)₃ steht

in Gegenwart einer Palladiumverbindung, gegebenenfalls zusätzlich in Gegenwart eines Reduktionsmittels und weiterer Zusatzstoffe und in Gegenwart einer Base umsetzt;

oder

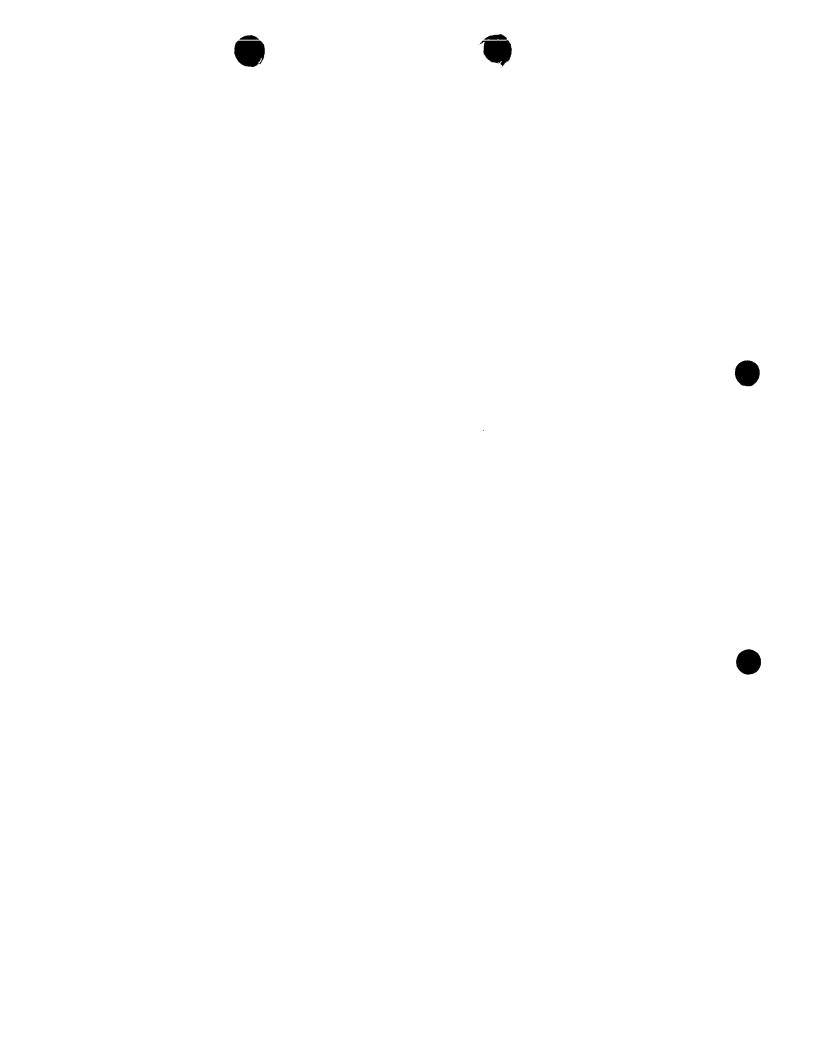
### [G] Verbindungen der Formel (XIII)



worin

- Ar für einen Aryl oder Heteroarylrest steht,
- E eine Abgangsgruppe bedeutet, die in Gegenwart einer Base substituiert wird.

nach Verfahren D mit Verbindungen der Formel (VIII) umsetzt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel (XIV)



$$(R^3)_m$$
 $W-N-X-R^1$ 
 $U-A-R^2$ 
 $(XIV)$ 

mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators hydriert.

# 10. Verbindungen der Formel (II)

$$(R^3)_m$$
  $W-N$   $U-A-R^2$  (II)

worin

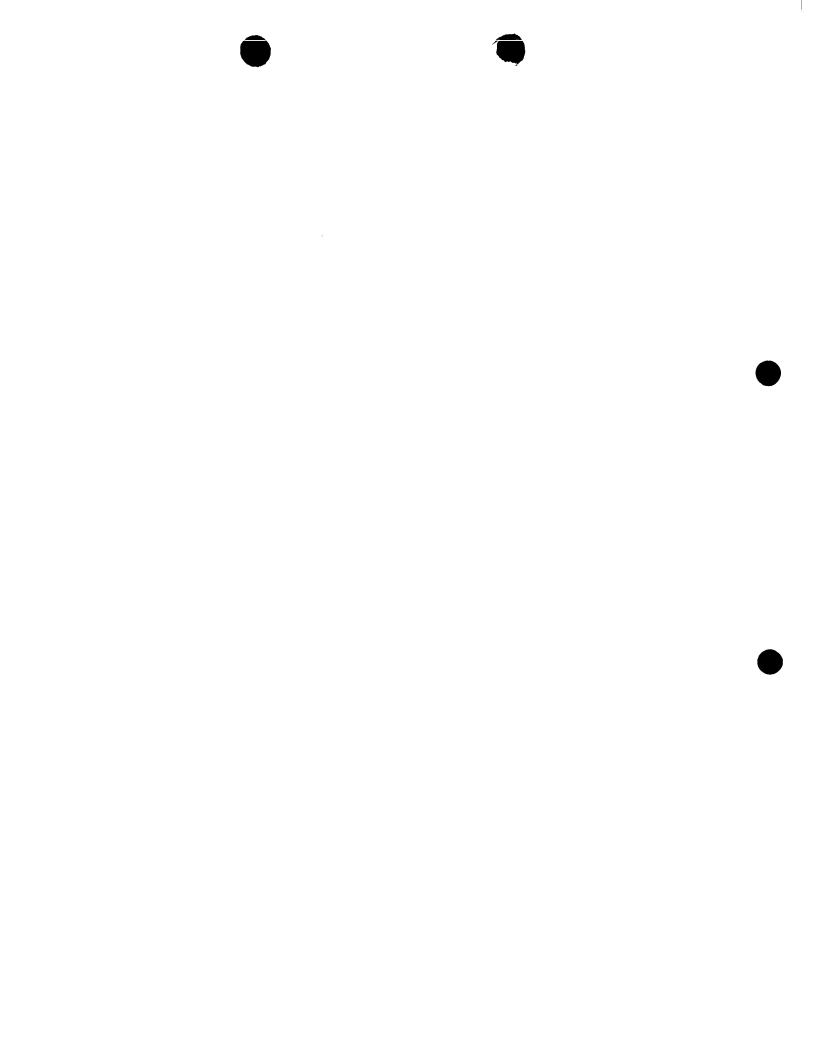
V, Q, Y,  $R^3$ , m, W, N, U, A and  $R^2$ 

die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben.

# 11. Verbindungen der Formel (IV)

$$\begin{array}{ccc}
H & & & \\
N - X - R^1 & & \\
U & & & \\
A - R^2 & & & \\
\end{array}$$
(IV)

worin



U, A, X, R¹ und R²

die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben.

### 12. Verbindungen der Formel (VI)

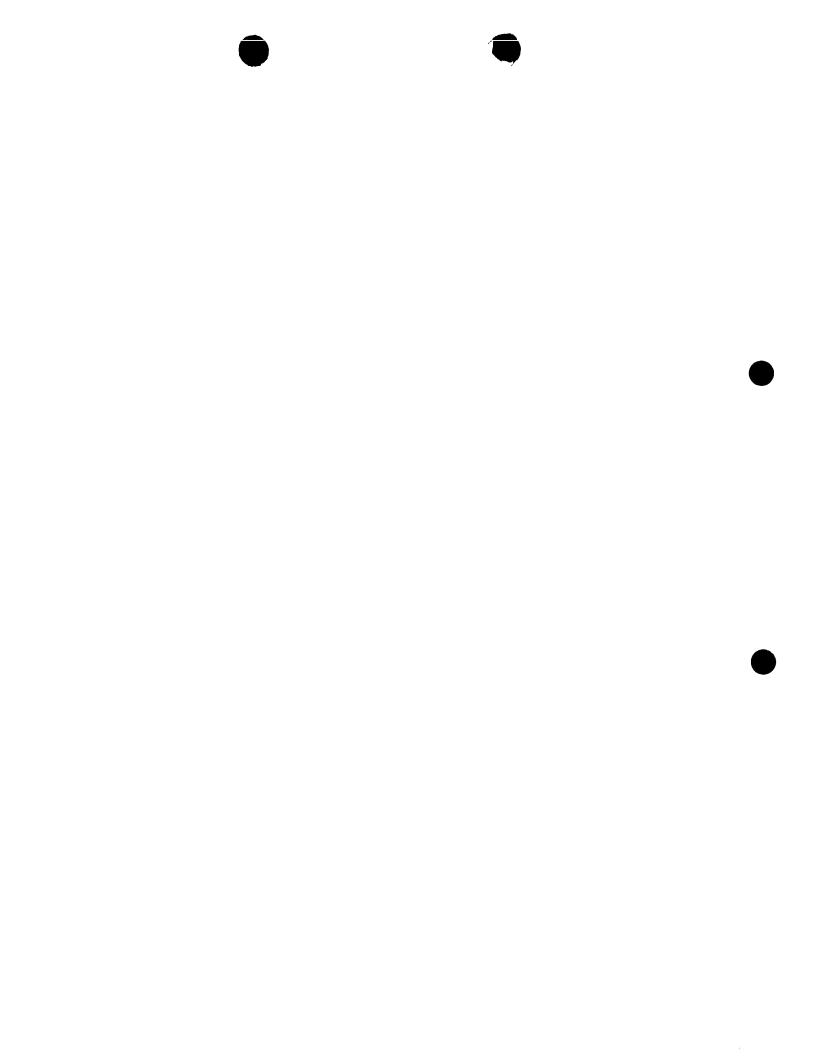
$$(R^3)_m$$
  $W$   $X$   $R^1$   $(VI)$ 

worin

V, Q, Y,  $R^3$ , m, W, X and  $R^1$ 

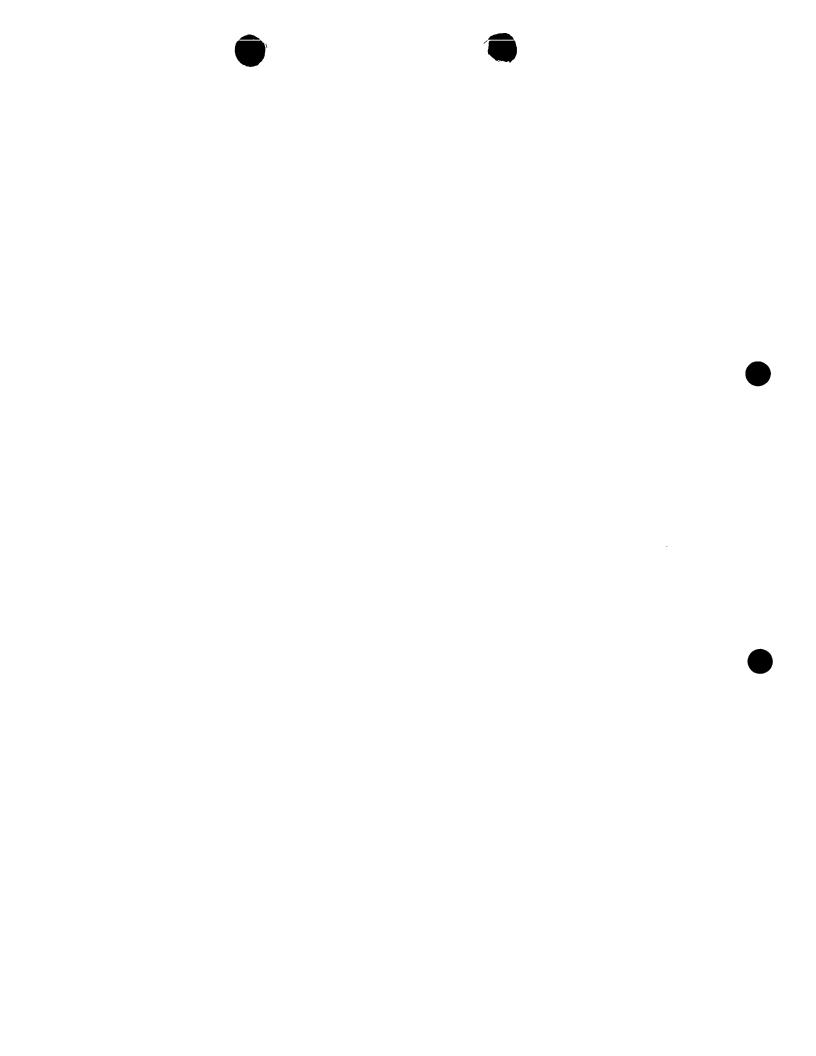
die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben.

- 13. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche.
- 14. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
- 15. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Angina pectoris, Ischämien und Herzinsuffizienz.
- Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung



von Hypertonie, thromboembolischen Erkrankungen, Arteriosklerose und venösen Erkrankungen.

- 17. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von fibrotischen Erkrankungen.
- 18. Verwendung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die fibrotische Erkrankung Leberfibrose ist.



PCT

REC'E 2.3 NOV 2001

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeio	hen d	es Anmelders oder Anwalts	(				
1		-WO W1	WEITERES VOR	GEHEN	siehe Mittei vorläufigen	ung über die Übersendung des inte Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IF	mationalen PEA/416)
Internationales Aktenzeichen			Internationales Anmel	dedatum <i>(Ta</i>	g/Monat/Jahr)	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag)	
PCT/EP00/08469 31/08/2000			31/08/2000			13/09/1999	
Internatio C07C22		atentklassifikation (IPK) oder	nationale Klassifikation u	und IPK			
Anmelder					·		
BAYER	AKT	ENGESELLSCHAFT E	T AL.				
1. Dies Behö	<ol> <li>Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</li> </ol>				ftragten		
2. Dies	er BE	RICHT umfaßt insgesamt	6 Blätter einschließli	ich dieses l	Deckblatts.		
Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT). Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.							
		•					
3. Diese	er Ber	icht enthält Angaben zu fo	lgenden Punkten:				
!	×	Grundlage des Berichts					
11 111	⋈	Priorität					
IV		Mangelnde Einheitlichke	iutacntens uber Neur it der Erfindung	neit, erfinde	erische Tätigl	eit und gewerbliche Anwendba	rkeit
V	×		nach Artikel 35(2) hir	nsichtlich d	er Neuheit, o	ler erfinderischen Tätigkeit und	der
VI		Bestimmte angeführte U		- Ermarang	on zar otatzt	ing dieser i eststellung	
VII		Bestimmte Mängel der in	iternationalen Anmelo	dung			
VIII		Bestimmte Bemerkunger		-	ı		
Datum der Einreichung des Antrags			Datum der Fertigstellung dieses Berichts				
05/03/2001			21.11.200	1			
Name und f Prüfung bea	Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:			Bevollmäd	htigter Bedien	steter /s	AGO'ES MICHOLA
Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d			pmu d	Breimaie	er, W	The sector	
	Fax:	+49 89 2399 - 4465		Tel. Nr. +4	9 89 2399 832	7	Dung Dung W



# INTERNATIONALER VORLAUFIGER **PRÜFUNGSBERICHT**



Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/08469

I.	Gru	indlage des Berich	ts	
1.	Hinsichtlich der <b>Bestandteile</b> der internationalen Anmeldung ( <i>Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)): <b>Beschreibung, Seiten:</b></i>			
	1-17	71	ursprüngliche Fassung	
	Pat	entansprüche, Nr.:		
	1-18	8 (	ursprüngliche Fassung	
2.	. Hinsichtlich der <b>Sprache</b> : Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.			
		Bestandteile stande gereicht; dabei hande	n der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache elt es sich um	
		die Sprache der Üb Regel 23.1(b)).	ersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach	
		die Veröffentlichung	gssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).	
		die Sprache der Üb ist (nach Regel 55.2	ersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden 2 und/oder 55.3).	
3.			ternationalen Anmeldung offenbarten <b>Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz</b> ist die Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:	
		in der internationale	en Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.	
		zusammen mit der	internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.	
		bei der Behörde na	chträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.	
		bei der Behörde na	chträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.	
			das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den t der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.	
		_	die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen ntsprechen, wurde vorgelegt.	
4.	Aufg	grund der Änderunge	en sind folgende Unterlagen fortgefallen:	
		Beschreibung,	Seiten:	
		Ansprüche,	Nr.:	
		Zeichnungen,	Blatt:	

		*
		•

# INTERNATIONALER VORLAUFIGER **PRÜFUNGSBERICHT**



5.		Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).
		(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen;sie sind diesem Bericht beizufügen).
6.	Etw	raige zusätzliche Bemerkungen:
III.	Kei	ne Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
1.		gende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf nderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:
		die gesamte internationale Anmeldung.
	Ø	Ansprüche Nr. 1, 2.
Ве	grür	ndung:
		Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (genaue Angaben):
		Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen ( <i>machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben</i> ) oder die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte ( <i>genaue Angaben</i> ):
		Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.
	×	Für die obengenannten Ansprüche Nr. 1, 2 wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.
2.	und	e sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard pricht:
		Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
		Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.
٧.		ründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der verblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung







Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/08469

Neuheit (N)

Ja:

Ansprüche 3-18

Nein: Ansprüche

Erfinderische Tätigkeit (ET)

Ja:

Ansprüche

Nein: Ansprüche

3-18

Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)

Ja:

Ansprüche

3-18 Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt





#### Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

- Mangels eines internationalen Recherchenberichts für die vorliegenden
   Ansprüche 1 und 2 (siehe ISA 210) wird eine internationale vorläufige Prüfung dieses Anmeldungsgegenstandes nicht durchgeführt (Regel 66.1 (e) PCT).
- b. Für die Ansprüche 3-18 wurde ein "Teilrecherchenbericht" erstellt (siehe ISA 210). Der Anmeldungsgegenstand gemäß den o.g. Ansprüchen wurde unter Verwendung der Verbindungen des Ausführungsbeispiels und den Verbindungen gemäß Anspruch 6 mit folgenden Beschränkungen recherchiert:

Q = geradkettiges Alkylen mit bis zu 9 C-Atomen

 $R_3 = H$ , Hal

 $W = -CH_2-, -CH_2CH_2-, -CH_2CH_2CH_2-$ 

A = Ph, 2-pyr (substituiert wie in Anspruch 6)

 $R_2 = COOR_{24}$ , immer p-Stellung.

#### Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Eine internationale vorläufige Prüfung in bezug auf Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit wird auf den unter Punkt III recherchierten Anmeldungsgegenstand beschränkt durchgeführt.

Der vorliegende Anmeldungsgegenstand betrifft Aminoalkandicarbonsäurederivate der allgemeinen Formel (I) gemäß den Ansprüchen 3 bis 8, ein Verfahren für deren Herstellung über die Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln (II), (IV) und (VI) gemäß den Ansprüchen 9 bis 12, (I) enthaltende Arzneimittel gemäß Anspruch 13 sowie die Verwendung von (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Herz-Kreislauf Erkrankungen und anderen gemäß den Ansprüchen 14 bis 18.



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT



#### Neuheit

Der Anmeldungsgegenstand gemäß den Ansprüchen 3 bis 18 ist neu (Art. 33(2) PCT).

Der vorliegende Anmeldungsgegenstand ist im derzeit zur Verfügung stehenden Stand der Technik gemäß dem internationalen Recherchenbericht nicht beschrieben und somit neu.

## Erfinderische Tätigkeit

Der Anmeldungsgegenstand gemäß den Ansprüchen 3 bis 18 scheint nicht erfinderisch zu sein (Art. 33(3) PCT).

Die im Lichte des auf Seite 2, vierter Absatz zitierten nächstliegenden Standes der Technik zu lösende Aufgabe wird in der Bereitstellung alternativer Verbindungen gesehen, die die lösliche Guanylatcyclase direkt stimulieren und sich somit als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauferkrankungen eignen. Die so formulierte Aufgabe wird durch die anmeldungsgemäßen Aminoalkandicarbonsäurederivate der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 gelöst. Die Gefäßrelaxierende Wirkung wurde an 17 und die Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatcyclase (sGC) lediglich an einem Beispiel demonstriert (siehe Tabellen 1 und 2), wobei beispielhaft Verbindungen (I) mit V = O getestet wurden. Die beanspruchte Breite wird von den derzeit vorliegenden Beispielen in nicht repräsentativer Weise als gestützt angesehen, und es ist zweifelhaft, ob die beanspruchte Breite, die weit über die Beispiele hinausgeht, die gestellte Aufgabe tatsächlich löst.

Das Vorliegen erfinderischer Tätigkeit in der beanspruchten Breite kann derzeit nicht beurteilt werden.



# **JT COOPERATION TREAT**

#### **PCT**

### **NOTIFICATION OF ELECTION**

(PCT Rule 61.2)

# From the INTERNATIONAL BUREAU

Commissioner **US Department of Commerce United States Patent and Trademark** Office, PCT 2011 South Clark Place Room

CP2/5C24 Arlington, VA 22202 **ETATS-UNIS D'AMERIQUE** 

in its capacity as elected Office

International application No. PCT/EP00/08469

Date of mailing (day/month/year)

14 May 2001 (14.05.01)

International filing date (day/month/year) 31 August 2000 (31.08.00)

Applicant's or agent's file reference Le A 33 878-WO W1

Priority date (day/month/year) 13 September 1999 (13.09.99)

**Applicant** 

ALONSO-ALIJA, Cristina et al

esignated Office is hereby notified of its election made:
in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
05 March 2001 (05.03.01)
in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:
<u> </u>
ection X was
was not
before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under 2.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Pascal Piriou

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

- 12 C

•